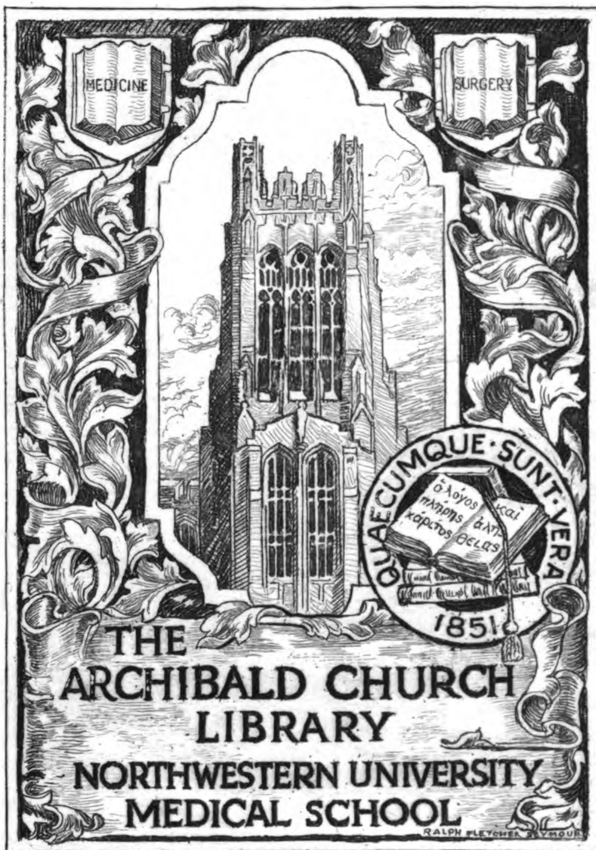

MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

25
1

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

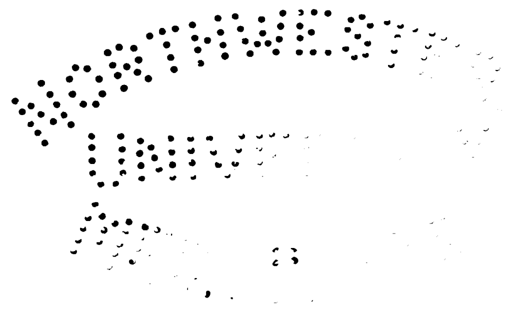
UND

Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN MÜNCHEN

Hundertster Band

(Mit 9 Abbildungen und 62 Kurven)

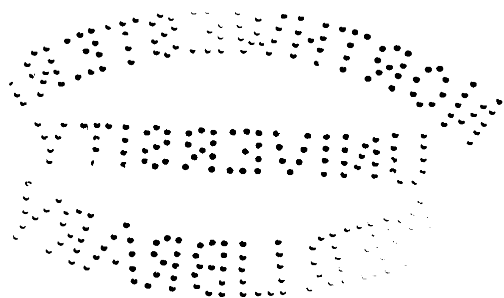




LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1923



Inhalt des 100. Bandes.



I.

Aus dem wissenschaftlichen-pharmakologischen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning in Hoechst a. M.

Über die Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Nierenfunktion.

Von

Konrad Fromherz.

(Mit 10 Kurven.)

(Eingegangen am 14. VI. 1923.)

Die Aussichten auf eine chemische Identifizierung des wirksamen Prinzips des Hypophysenhinterlappens (vgl. Abel und Nagayama 1 sowie Dale und Dudley 13) sind nicht besser geworden seit Abel und Rouiller (2) feststellten, daß ein immer noch nicht ganz reines Hypophysinpräparat bezogen auf sein Gewicht noch mehr als 20fach stärker wirkt als Histamin, daß also der Gehalt der Hypophyse an wirksamer Substanz nur ein unerwartet geringer ist. Es ist aber auch die Frage noch ungelöst, ob alle Wirkungen der Hypophysenhinterlappenextrakte auf ein und dasselbe chemische Individuum zurückzuführen sind, oder ob zwei oder mehrere Substanzen anzunehmen sind. Roca (37) vermutet mit einer gewissen Begründung, daß die Blutdruckwirkung durch eine andere Substanz bedingt ist als die Uteruswirkung. Dudley (13) glaubt drei verschiedene wirksame Substanzen nachgewiesen zu haben; ob die eine oder die andere der so anzunehmenden Substanzen auch die Diurese beeinflußt, darüber läßt sich nichts aussagen. Zu einer aussichtsreichen Bearbeitung dieser letzteren Frage fehlt eine einwandfreie tierexperimentelle Bestimmung der Wirkung auf die Nierenfunktion, über die in der Literatur noch erhebliche ungeklärte Widersprüche bestehen. Eine in letzter Linie auf die wirksame Substanz gerichtete Untersuchung mußte deshalb zunächst sicherere Grundlagen für die Prüfung der Wirkung schaffen.

Die von Magnus und Schäfer zuerst festgestellte Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Nierenfunktion ist mit der Erforschung

des Diabetes insipidus eng verknüpft. In Fällen von idiopathischem Diabetes insipidus bewirkt ein Hypophysenextrakt Hemmung der Wasserausscheidung bei absolut gleichbleibender Chlorausscheidung (Rosenfeld 38, Eisner 14, Bab 3 u. a.). Durch Behandlung von Diabetes insipidus-Kranken sind sogar Dauerheilungen beobachtet (Thörner 40, Graul 19). Frank (16) hat indessen auch Fälle gesehen, bei denen durch Hypophysenextrakt die Diurese gesteigert wurde. Analysiert man die 2stündige Harnmenge, dann findet man bei Diabetes insipidus nach einer Hypophysininjektion eine ausgesprochene Konzentration in den ersten 6 Stunden nach der Einspritzung, dann ein Abklingen dieser Wirkung. Stickstoff, Kochsalz und Phosphorsäure werden parallel konzentriert (Frey und Kumpieß 17, v. d. Velden 42, Eisner, Modrakowsky und Halter 29). Diese Wirkung des Organextrakts und gefundene Erkrankungen der Hypophyse bei Diabetes insipidus lassen eine solche Störung als Ausfallserscheinung der Hypophysenfunktion deuten (Marnon 26 u. a.). Da ein experimenteller Diabetes insipidus aber nicht nur durch Verletzungen der Hypophyse, sondern auch durch Verletzung der Hirnbasis entsteht (4, 11, 22), wird von Veil (41) eine verschiedenartige Ätiologie dieser Störung angenommen. Auch beim experimentellen Diabetes insipidus wirken Hypophysenextrakte, wenn auch inkonstant, hemmend auf die Diurese (Camus und Roussy 11).

Am normalen Warmblüter, ohne besondere Berücksichtigung des dem Organismus zur Verfügung stehenden Wassers und Kochsalzes, sind mit Hypophysenextrakten wechselnde Wirkungen auf die Diurese beschrieben, bald Hemmung, bald Förderung. Houssay und Mitarbeiter (21) fanden bei Kaninchen und Meerschweinchen Förderung, bei Hunden Hemmung. v. d. Velden (42) fand beim normalen Menschen in den ersten 4 Stunden nach der Hypophysininjektion, aber auch in der 24stündigen Menge Verminderung der Wasser- und Kochsalzausscheidung, Stickstoff und Phosphorsäure dagegen unverändert. v. Konschegg und Schuster (24) fanden Diuresesteigerung nach kleinen Dosen Hypophysenextrakt und im Beginn des Versuchs, dagegen Diuresehemmung bei mittleren und großen Dosen. W. Langdon Brown (8) sieht die Diuresehemmung als die eigentliche Wirkung des Hypophysins an und führt die im Tierversuch beobachtete Förderung auf die Narkose zurück.

Eindeutiger verlaufen die Versuche bei gleichzeitiger reichlicher Wasserzufuhr. Dabei wurde immer eine Hemmung der Diurese durch Hypophysenextrakt beobachtet: Modrakowsky und Halter fanden bei gleichzeitiger Aufnahme von 1—$1^{1}/_{2}$ l Wasser

eine starke Hemmung der Diurese in den ersten 6 Stunden nach der Einspritzung des Organextrakts. Priestley (35) fand bei demselben Verlauf der Wasserdiurese ein Absinken der absoluten Chlorausscheidung, die indessen wahrscheinlich durch die nicht kontrollierbare Kochsalzaufnahme bedingt ist. Denselben Verlauf der Wasserausscheidung fanden auch E. Meyer und Meyer-Bisch (27), sowie Brunn (10) u. a. Eine entsprechende Diuresehemmung durch Hypophysin fanden auch Frey und Kumpieß (17), die durch $^1/_2$stündliches Trinken von je 250 ccm Wasser mit Milch eine dauernde, ohne Hypophysin gleichmäßige Diurese erzielten. Diese letzteren Autoren stellten auch eine mit der Diuresehemmung gleichzeitige absolute Steigerung der Kochsalzausscheidung fest, die sie als eine Folge einer direkten sekretorischen Nierenwirkung des Hypophysins auffassen und der keine entsprechende Steigerung der Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung parallel geht.

Wird die 24stündige Harnmenge in erster Linie berücksichtigt, dann beobachtet man oft auch bei reichlicher Wasserzufuhr eine Steigerung der Tagesmenge infolge des Einsetzens einer stärkeren Diurese nach der Periode der Hemmung (Modrakowsky und Halter). Eine ausgesprochene Förderung der Diurese durch Hypophysin erhält man besonders dann, wenn der Organismus gleichzeitig reichlich gelöste Stoffe zur Verfügung hat und auszuscheiden genötigt ist, z. B. bei kochsalzreicher Kost und bei Diabetes mellitus (Modrakowsky und Halter). Ähnliche Beobachtungen machten Brunn (10) und Eisner (14), während Falta, Newburgh und Nobel (15) eine positive diuretische Wirkung durch Pituitrin auch beim zuckerfreien Diabetiker fanden. Auch Pentimalli (33) stellte seine Versuche unter dem gleichzeitigen Einfluß erheblicher Salzmengen an. Er untersuchte die Wirkung einer intravenösen Injektion von 1,5 ccm Pituitrin an einer Hündin, die 10 Minuten vorher eine intravenöse Infusion von 50 ccm einer 0,85 bzw. 2,0$^0/_0$igen Kochsalzlösung pro Kilo erhalten hatte, und verglich den Verlauf der Harnausscheidung mit dem Verlauf der Diurese nach den entsprechenden Kochsalzinfusionen ohne Hypophysin. Innerhalb von 2 Stunden trat durch das Hypophysin eine ausgesprochene Steigerung der Diurese ein mit Ausnahme einer kurzen aber starken Hemmung innerhalb der ersten 10 Minuten.

Die Untersuchungen von Oehme (31), Veil (41) und von Nonnenbruch (28) zeigen die große Abhängigkeit der Diurese von dem Wasser- und Kochsalzhaushalt des Organismus. So lassen auch die Beobachtungen bei der Diurese durch Hypophysenextrakte darauf

schließen, daß Zusammenhänge mit der Wasser- und Salzverteilung im Organismus bestehen. Darauf gerichtete Versuche ergaben in der Regel eine Verdünnung des Blutes unter der Wirkung der Hypophysenextrakte, auch bei Hunger und auch bei Diuresesteigerung. Besonders deutlich ist die Blutverdünnung, wenn dem Organismus reichlich Flüssigkeit zur Verfügung steht (v. Konschegg und Schuster 24, Modrakowsky und Halter 29 u. a.). Die Blutverdünnung ist auch dann besonders deutlich, wenn dem Organismus viel Kochsalz zur Verfügung steht, bzw. sie bleibt bei Kochsalzarmut aus (Brunn 10, Brieger und Rawack 7). Obwohl dabei die molekulare Konzentration des Blutes eher sinkt als steigt, wird gleichzeitig der Kochsalzgehalt des Blutes vermehrt gefunden (Boenheim 6, Brieger und Rawack 7, Modrakowsky und Halter). Bei Diabetes insipidus allerdings wird nach Gorke (18) auch eine Herabsetzung der Hyperchlorämie durch Hypophysenextrakte beobachtet. Bauer und Aschner (5) fanden diese Verhältnisse indessen nicht konstant, jedenfalls verlaufe die Blutverdünnung der Diuresehemmung nicht parallel und bestehe keine gesetzmäßige oder primäre Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Blutzusammensetzung. Die mannigfaltigen Wirkungen des Hypophysins auf die Drüsen- und Organfunktionen erklärten die Blutbefunde.

Die ursprüngliche Beobachtung der Harnsekretion legt zunächst einen rein oder überwiegend renalen Angriffspunkt der Hypophysinwirkung nahe, den Modrakowsky und Halter auf Grund der von ihnen gefundenen Blutverdünnung annehmen. Auch E. Meyer und Meyer-Bisch (27) sind genötigt, das Ansteigen des Harnkochsalzes über die Blutkonzentration nach Hypophysenextrakt in manchen Fällen auf eine renale Wirkung zurückzuführen. Priestley (35) nimmt eine Wirkung auf das Nierengewebe, eine Verminderung der Wasserdurchlässigkeit der Nierenzellen an; Modrakowsky und Halter reden von einer Hemmung des Verdünnungsvermögens oder einer Erschwerung der Wasserfiltration in den Nieren an Stelle einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit durch Hypophysenextrakte. — Verschiedene Forscher erklären die Wirkungen auf die Diurese allein durch die Veränderungen des allgemeinen Blutdruckes bei gleichzeitiger paralleler oder entgegengesetzter Verengerung oder Erweiterung der Nierengefäße (King und Stoland 23, vgl. auch Brunn 9). Vor allem Pentimalli und Quercia (33, 34) erklären eine Diurese durch das Überwiegen der allgemeinen Blutdrucksteigerung über die Verengerung der Nierengefäße, eine Diuresehemmung durch ein Überwiegen der Nierengefäßverengerung. Sie geben indessen zu, daß

manche Fälle auch weitere Erklärungen verlangen können. Nachdem durch die Arbeiten von Oehme und von Nonnenbruch indessen die Bedeutung extrarenaler Faktoren für die Diurese in den Vordergrund des Interesses gerückt ist, liegt es nahe, auch solche für die Theorie der Wirkung der Hypophysenextrakte heranzuziehen. Vor allem Veil und E. Meyer und Meyer-Bisch nehmen an, daß das Hypophysin eine Entquellung der Gewebe bewirkt und das Quellungswasser in das Blut treibt, wobei die Wasserundurchlässigkeit der Niere zu einer Teilerscheinung dieser Allgemeinwirkung wird. Sie stützen diese Auffassung durch den Nachweis einer Verminderung und Eindickung des Lymphstroms im Ductus thoracicus unter der Wirkung von Hypophysenextrakt. Für eine solche Wirkung sprechen die Befunde von Modrakowsky und Halter, sowie die Beobachtungen von Brieger und Rawack (7) an Nephritikern und von Brunn (9) am Frosch. Oehme zeigte indessen, daß eine solche direkte Quellungswirkung des Hypophysins nicht nachzuweisen ist. Alle seine Versuche führen zu einer Ablehnung einer Gewebswirkung und zur Annahme einer Wirkung auf die Nierenzellen. Auch Bauer und Aschner lehnen auf Grund ihrer Versuche eine primäre allgemeine Wirkung auf die Gewebe ab.

Eine weitere Frage bleibt, inwieweit die Hypophysinwirkung direkt auf die sekretorische Nierenzelle gerichtet ist und inwieweit Nervenelemente beteiligt sind. Durch die Untersuchungen von Oehme (30, 32) ist eine mehr zentrale Nervenwirkung außer Betracht gerückt, die Wirkung auf die peripheren Endigungen einer autonomen sekretorischen Innervation aber nicht unwahrscheinlich geworden. Diesen Angriffspunkt des Hypophysins sehen Brieger und Rawack in einer von Asher und Jost nachgewiesenen parasympathischen Innervation, die die Wasserausscheidung hemmt, die Kochsalzausscheidung steigert.

Der Stand dieser Fragen zeigt also, daß zu ihrer Klärung ein weiteres Versuchsmaterial nicht unerwünscht sein kann. Meine im folgenden zu beschreibenden Versuche betreffen einerseits den Einfluß der Art der Injektion und sollen in der Literatur vorhandene Widersprüche über diuretische oder antidiuretische Wirkung des Hypophysins aufklären. Andererseits wurde der Einfluß des dem Organismus zur Verfügung stehenden Kochsalzes und auch Wassers auf die Hypophysinwirkung geprüft, und damit versucht zu zeigen, welche Erscheinungen rein renal erklärbar sind, und wo etwa auch extrarenale Faktoren als primäre Hypophysinwirkung angenommen werden müssen.

I. Der Einfluß von Zeit und Art der Injektion.

Versuchsanordnung.

Die überwiegende Mehrzahl der zu beschreibenden Versuche wurde auf unblutige Weise ausgeführt, der Harn durch Katheter abgegrenzt. Als Versuchstiere dienten kolpotomierte Hündinnen; der Harn wurde zweistündlich gemessen und untersucht. Um gleichmäßige Versuchsbedingungen zu erzielen, wurde bei allen Versuchen ein bestimmtes Schema eingehalten. Die Hunde wogen rund 10 kg, waren also nahezu gleich schwer. Die Versuchsperioden begannen jeweils um $8^h\ 00'$ a. m. Unmittelbar nach dem Katheterisieren wurde das Tier gewogen, darauf sofort das Hypophysenpräparat eingespritzt, sofern nicht zur Kontrolle ein Wasserversuch ohne Vergiftung ausgeführt werden sollte. Zur Injektion wurde eine Standardlösung des Hypophysin Hoechst verwendet, die wiederholt am überlebenden Meerschweinchenuterus gegen Histamin eingestellt wurde, und die zum Austitrieren der Verkaufslösungen am Rattenuterus dient. 1 ccm dieser Lösung, die als »Hypophysin 98« bezeichnet ist, entspricht 2 ccm des Handelshypophysins. Nach dem Wägen und Katheterisieren erhielten die Hunde in zwei Portionen 1 l Wasser mit der Schlundsonde eingegossen, und zwar immer um $8^h\ 30'$ a. m. und um $9^h\ 30'$ a. m. je 500 ccm. Auch das Futter, das bei den verschiedenen Versuchsreihen wie in den Tabellen angegeben gewechselt wurde, wurde in zwei Portionen gegeben, und zwar die erste um $8^h\ 00'$ a. m. nach dem Wägen, die zweite Hälfte um $2^h\ 00'$ p. m. nach dem Katheterisieren und Wägen. Diese Fütterung beeinflußt deutlich die Gewichtskurven. Die 2stündige Abgrenzung des Harns wurde so lange fortgesetzt, bis die Diurese völlig abgeklungen schien. Im Harn wurde das Chlor nach Volhard, der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt und in den Tabellen und Kurven die 2stündigen Gesamtmengen angegeben. Die zum Vergleich bestimmten zusammengehörigen Versuche wurden am gleichen Hund in aufeinanderfolgender Reihe ausgeführt, um eine zweifellos vorhandene verschiedene Reaktionsfähigkeit der Versuchstiere auf Hypophysenextrakt auszuschalten. Die Tagesmenge des Kots wurde gewogen; derselbe war immer fest, regelmäßig und nicht so reichlich, daß er den Verlauf der Gewichtskurven nennenswert beeinflußt hätte. Der Kürze wegen wurde er deshalb in den Tabellen nicht mitberücksichtigt.

Unblutige Versuche.

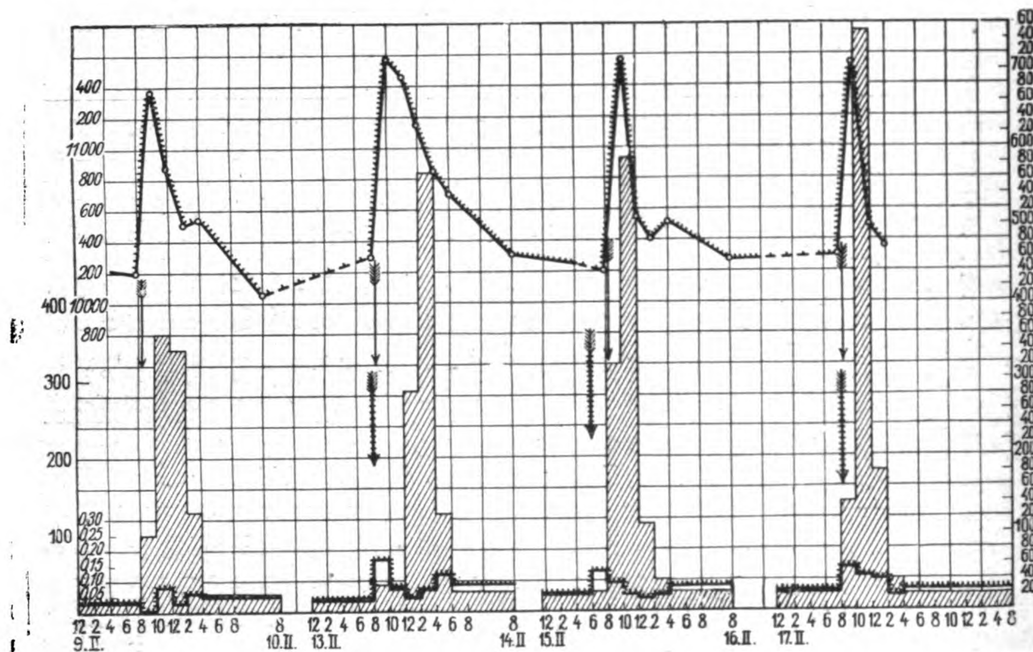
Daß Hypophysenextrakte per os gegeben, offenbar der Angreifbarkeit des wirksamen Stoffes durch die Verdauungsfermente wegen, nur eine verhältnismäßig geringe Wirkung haben, ist von verschiedenen Autoren bestätigt. Die Präparate wurden dementsprechend nur parenteral gegeben. In den Versuchen 44—47 habe ich den Verlauf des Wasserversuchs bei gleichzeitiger und bei 2 Stunden früherer, bei subkutaner und bei intravenöser Injektion verglichen. Der Verlauf dieser Versuche ist in der Tabelle und in den Kurven 1

Tabelle 1.

Hund »Herta« (Rottweiler). Futter: 150 g Reis (trocken gewogen), 200 g Fleisch, 250 g Wasser, 1,0 g Kochsalz seit 4. II. 1923.

Versuch	Datum	Zeit	Harnmenge (pro 2 Stunden)		Spez. Gew.	Cl in %	Cl g pro 2 Std.	N in %	N g pro 2 Std.	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
44	9. II. 1923	8^h 00′ a. m.		140 (12)	1042	0,32	0,037	4,7	0,55	10,200	—
		10^h 00′ a. m.		100	1005	0,005	0,005	0,98	0,98	11,370	
		12^h 00′ mittags		360	1003	0,023	0,083	0,21	0,76	10,870	
		2^h 00′ p. m.	1220	340	1003	0,010	0,034	0,27	0,92	10,500	
		4^h 00′ p. m.		130	1007	0,047	0,061	0,57	0,74	10,570	
	10. II. 1923	8^h 00′ a. m.		190 (24)	1019	0,24	0,056	2,0	0.48	10,050	
45	13. II. 1923	8^h 00′ a. m.		170 (14)	1033	0,288	0,041	2,2	0,31	10,350	8^h 00′ 1,0 ccm Hypophysin
		10^h 00′ a. m.		25	—	0,470	0,118	1,76	0,44	11,570	Op. 98 = 2,0 ccm Hypo-
		12^h 00′ mittags		30	1022	0,252	0,075	1,54	0,46	11,470	physin subkutan.
		2^h 00′ p. m.		285	1003	0,016	0,046	0,23	0,65	11,140	
		4^h 00′ p. m.	1215	565	1004	0,012	0,068	0,14	0,81	10,820	
		6^h 00′ p. m.		125	1010	0,09	0,12	0,50	0,73	10,700	
	14. II. 1923	8^h 00′ a. m.		185 (26)	1016	0,327	0,087	1,47	0,39	10,300	
46	15. II. 1923	6^h 00′ a. m.	254	230 (21)	1026	0,27	0,056	2,0	0,42	—	6^h 00′ 1,0 ccm Hypophysin
		8^h 00′ a. m.		24	1026	0,54	0,13	1,15	0,28	10,200	Op. 98 subkutan.
		10^h 00′ a. m.		320	1004	0,027	0,088	0,22	0,70	11,470	
		12^h 00′ mittags		585	1003	0,009	0,052	0,14	0,82	10,550	
		2^h 00′ p. m.	1250	115	1010	0,036	0,041	0,61	0,68	10,400	
		4^h 00′ p. m.		40	1021	0,13	0,052	1,76	0,71	10,520	
	16. II. 1923	8^h 00′ a. m.		190 (24)	1023	0,324	0,077	1,71	0,41	10,280	
47	17. II. 1923	8^h 00′ a. m.		255 (21)	1029	0,288	0,061	2,27	0,48	10,300	8^h 00′ 1,0 ccm Hypophysin
		10^h 00′ a. m.		140	1009	0,097	0,136	0,42	0,59	11,530	Op. 98 intravenös.
		12^h 00′ mittags		750	1002	0,014	0,110	0,13	1,00	10,570	
		2^h 00′ p. m.	1270	180	1006	0,053	0,096	0,39	0,71	10,380	
		4^h 00′ p. m.		46	1017	0,097	0,045	0,60	0,28	—	
	18. II. 1923	8^h 00′ a. m.		160 (20)	1024	0,324	0,065	1,58	0,32	10,270	
	19. II. 1923	8^h 00′ a. m.		285 (24)	1024	0,302	0,072	2,18	0,53	10,300	

wiedergegeben. Auf den Verlauf der Chlor- und Stickstoffausscheidung soll gelegentlich der späteren Versuche (II. Teil) eingegangen werden. Hier interessiert in erster Linie die Wasserdiurese. Betrachtet man allein die 24stündigen Harnmengen, dann zeigen diese an den 4 Versuchstagen eine so gute Übereinstimmung, daß man sagen kann, innerhalb einer Tagesperiode wird der Wasserversuch in völlig gleicher Weise erledigt, ohne Hypophysin oder in einer der drei Applikationsarten. Das Hypophysin wirkt also nur auf den zeitlichen Ablauf der Diurese, es bewirkt insgesamt während der 24stündigen Periode weder Wasserverlust noch eine Wasserretention.



Kurve 1.

Die Wirkung auf den Ablauf des Wasserversuchs ist aus der Kurve der Wasserausscheidung und aus der Gewichtskurve zu ersehen: Die Maxima der Wasserausscheidung liegen bei dem reinen Wasserversuch (44) am Ende der vierten Stunde. Nach der gleichzeitigen subkutanen Hypophysininjektion ist das Maximum auf das Ende der siebenten Stunde hinausgeschoben. Nach der 2 Stunden früher gegebenen subkutanen Hypophysininjektion und nach der intravenösen Injektion des Präparats liegt das Maximum früher, schon am Ende der dritten Stunde. Die Wasserdiurese wird also durch die gleichzeitige Hypophysininjektion in der bekannten Weise verzögert, durch eine frühere subkutane Injektion dagegen deutlich, durch die gleichzeitige intravenöse Injektion des Präparats

aber wesentlich beschleunigt. Dementsprechend verläuft auch die Gewichtskurve nach der gleichzeitigen subkutanen Injektion des Hypophysins wesentlich flacher, in den letzten beiden Versuchen aber wesentlich steiler als bei dem Wasserversuch allein. Es könnte gegen diese Versuchsreihe eingewendet werden, daß durch eine Umstimmung der Reaktionsfähigkeit des Organismus durch die erste Injektion, die folgenden immer anders verlaufen. Ich habe mich durch eine große Reihe von Versuchen davon überzeugt (vgl. unten), daß das nicht der Fall ist. Die beschriebene Versuchsreihe stimmt auch in ihrem Verlauf völlig mit einer anderen, an einem anderen Hunde angestellten gleichen überein, die ich der Kürze wegen nur erwähne, nicht beschreibe.

Wir haben in diesen Versuchen also sowohl starke Hemmung als ausgesprochene Förderung der Diurese am gleichen Versuchstier, bei gleicher kochsalzarmer Ernährung, mit gleichen Dosen und ohne Narkose. Von den verschiedenen Ursachen, die, wie oben angeführt, von den Autoren für die wechselnde Wirkung des Hypophysins angenommen werden, kann hier keine als bestimmend angenommen werden. Allein, daß die subkutane Injektion früher gegeben wurde, änderte die diuresehemmende in eine fördernde Wirkung, und dieselbe Dose, die subkutan hemmt, fördert intravenös gegeben die Diurese.

Intravenöse Dauerinfusion im Blutdruckversuch.

Um einen besseren Einblick in den wesentlichen Zusammenhang dieser Ergebnisse zu erhalten, habe ich Blutdruckversuche angestellt, bei denen festgestellt werden sollte, ob auch bei intravenöser Injektion in Narkose die diuresehemmende Wirkung zu erzielen ist. Zu den Versuchen dienten Kaninchen und Hunde. Statt einer einmaligen Kochsalzinfusion, wie sie Pentimalli anwandte, ließ ich in die Vena jugularis aus einer Bürette einen gleichmäßigen Strom von 0,9 %iger Kochsalzlösung, beim Kaninchen alle 10 Minuten 5 ccm, beim Hunde alle 10 Minuten 20 ccm, einfließen. Der Harnausfluß aus in die Blase, bzw. in die Ureteren eingebundenen Kanülen wurde nach Tropfenzahl selbsttätig und nach Kubikzentimeter mittels Registriermagnet aufgeschrieben.

In Versuch 59 (s. Tabelle 2 und Kurve 2) wurde unter den genannten Bedingungen das Hypophysin einmalig intravenös gegeben. Der Verlauf entspricht durchaus den Ergebnissen von Pentimalli: kurzdauernde Hemmung der Diurese, dann starke Förderung. Anders verläuft indessen der Versuch, wenn man das Hypophysin nicht ein-

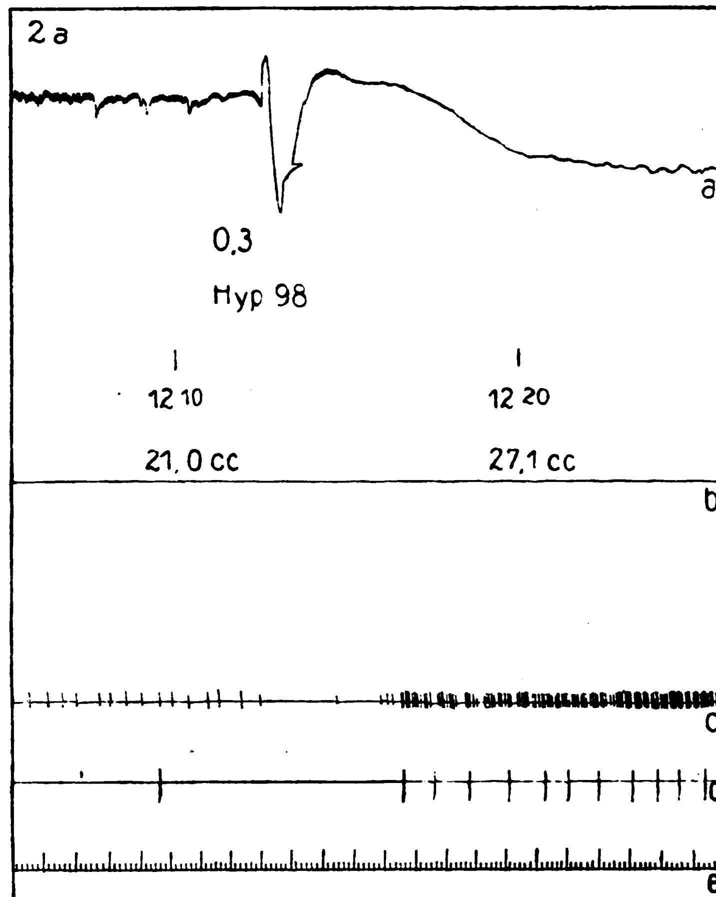
Tabelle 2.

Versuch 59 vom 2. III. 1923. Kaninchen, 3000 g Gewicht. Urethannarkose. Blutdruck: Carotis. Dauerinfusion, pro 10 Minuten 5 ccm bikarbonatfreie Ringerlösung in die Jugularis. Harnausfluß aus einer in die Blase eingebundenen Kanüle. 11^h 00′ a. m. Operation beendet, Versuch begonnen.

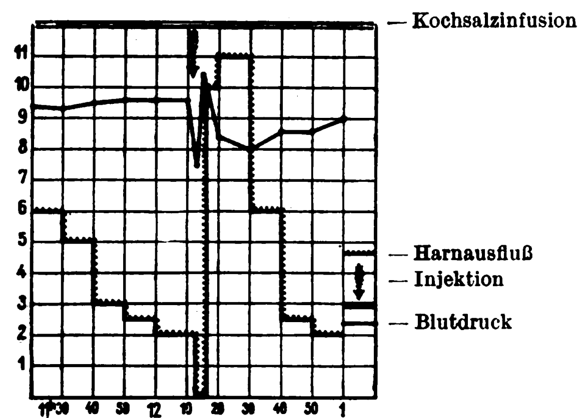
Zeit	Harnausfluß		Blutdruck	Bemerkungen
	Tropfen	ccm	mm Quecksilber	
11^h 10′ a. m.	—	3,0	93	—
11^h 20′ a. m.	41	4,0	94	—
11^h 30′ a. m.	77	6,0	93	11^h 30′ Beginn der Kochsalzinfusion.
11^h 40′ a. m.	58	5,0	95	—
11^h 50′ a. m.	34	3,0	96	—
12^h 00′ mittags	27	2,5	96	—
12^h 10′ p. m.	19	2,0	96	—
				12^h 12′ 0,3 ccm Hypophysin Op. 98 intravenös injiziert.
12^h 13′ p. m.	5	—	75	—
12^h 15′ p. m.	0	—	104	—
12^h 16′ p. m.	1	—	100	—
12^h 20′ p. m.	42	4,0	84	—
12^h 30′ p. m.	104	11,0	80	—
12^h 40′ p. m.	61	6,0	86	—
12^h 50′ p. m.	—	2,5	86	—
1^h 00′ p. m.	24	2,0	90	—

malig injiziert, sondern der von Kretschmer für das Adrenalin angegebenen Methodik folgend, langsam, in gleichmäßigem Strom infundiert. In Versuch 58 (s. Tabelle 3) wurde um 2^h 35′ p. m. die Kochsalzinfusion abgestellt und eine Hypophysinlösung 1 : 30 in der Geschwindigkeit der Kochsalzinfusion weiter infundiert. Das Tier erhielt damit innerhalb einer halben Stunde dieselbe Hypophysinmenge wie das Tier des vorigen Versuchs mit einer einmaligen Injektion. Auf diese Weise erhält man, wie der Versuch zeigt, eine rein diuresehemmende Wirkung. Dabei ist keine individuelle Eigenschaft des Tieres für den Ausfall maßgebend, da eine nachher verabfolgte einmalige intravenöse Injektion von 0,5 ccm Hypophysin die diuretische Wirkung ganz wie im Versuch 59 zeigt.

Noch instruktiver verlief der entsprechend angestellte Versuch 63 (s. Tabelle 4 und Kurve 4). Als Versuchstier diente hier ein Hund. Nach einer Vorperiode mit Kochsalzinfusion wurde in einer ersten Versuchsperiode eine niedere Dose Hypophysin (1,0 g im Lauf 1 Stunde) infundiert.



Kurve 2a. *a* Blutdruck. *b* Nulllinie. *c* Harn, Tropfen. *d* Harn, Kubikzentimeter. *e* Zeit: 10″ und 1′.



Kurve 2.

Tabelle 3.

Versuch 58 vom 23. II. 1923. Kaninchen, 3000 g Gewicht. Urethannarkose. Blutdruck: Carotis. Infusion wie bei Versuch 59 in Jugularis. Harnausfluß aus einer Blasenkanüle. 11^{h} 50′ a. m. Operation begonnen. 1^{h} 00′ p. m. Beginn der Registrierung. 1^{h} 40′ p. m. Beginn der Infusion.

Zeit	Harnausfluß		Blutdruck	Bemerkungen
	Tropfen	ccm	mm Hg	
1^{h} 30′—1^{h} 40′ p. m.	40	6,0	115	—
1^{h} 50′ p. m.	30	3,5	110	—
2^{h} 00′ p. m.	16	2,0	—	—
2^{h} 10′ p. m.	40	6,0	115	—
2^{h} 20′ p. m.	54	—	110	—
2^{h} 30′ p. m.	48	10,0	115	—
2^{h} 35′ p. m.	14	—	—	2^{h} 35′ Beginn der Infusion von Hypophysin 1:30.
2^{h} 40′ p. m.	16	1,5	110	—
2^{h} 45′ p. m.	14	1,5	—	—
2^{h} 55′ p. m.	32	3,5	90	—
3^{h} 05′ p. m.	25	3,0	95	—
3^{h} 15′ p. m.	13	1,0	100	—
3^{h} 25′ p. m.	6	0,8	103	—
3^{h} 35′ p. m.	10	2,0	115	3^{h} 35′ Hypophysin abgestellt, Kochsalzinfusion fortgesetzt.
3^{h} 50′ p. m.	49	6,0	—	—
4^{h} 00′ p. m.	30	4,0	110	—
4^{h} 15′ p. m.	50	5,0	115	—
4^{h} 45′ p. m.	55	8,0	124	4^{h} 44′ 0,5 ccm Hypophysin einmalig intravenös injiziert.
4^{h} 55′ p. m.	0	0	150	—
5^{h} 00′ p. m.	8	1,0	150	—
5^{h} 10′ p. m.	35	6,0	120	—

Die infundierte Flüssigkeitsmenge blieb während des ganzen Versuchs 20 ccm pro 10 Minuten. Die Wirkung ist eine reine Diuresehemmung, die eine ganze Stunde anhält und erst dann, nach Abbrechen der Hypophysininfusion und unter der zweiten Periode von Kochsalzinfusion, einer Diuresesteigerung Platz macht. In einer zweiten Versuchsperiode konnte durch die Infusion einer doppelt so starken Hypophysinlösung (2 ccm Hypophysin in 120 ccm NaCl im Laufe einer Stunde) erneut eine starke Diuresehemmung erzielt werden.

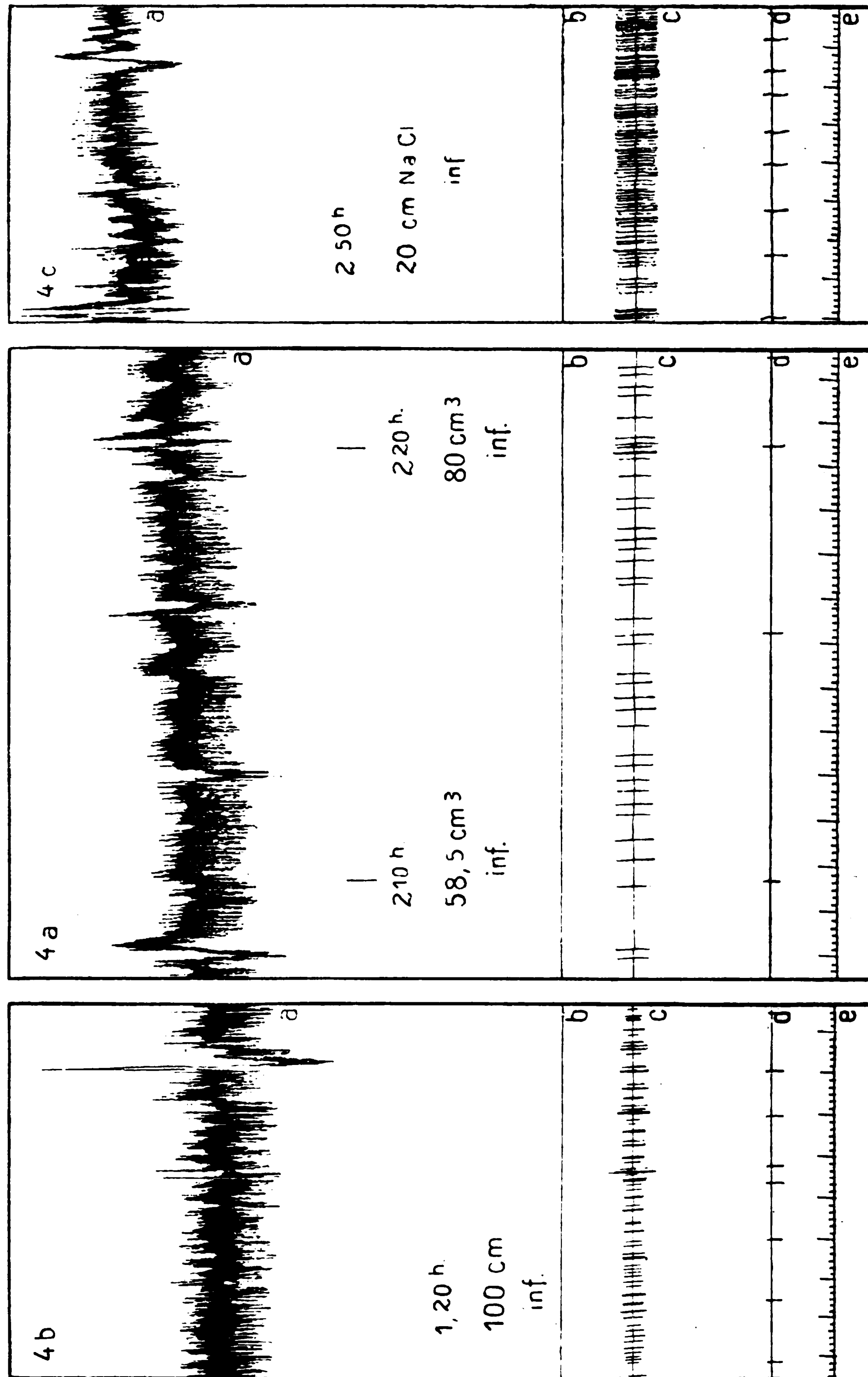
Diese Versuche zeigen, daß man auch mit intravenöser Infusion, bei Kaninchen und bei Hunden, sofern man nur das Hypo-

Tabelle 4.

Versuch 63 vom 27. III. 1923. Hund (Schnauz), 10 kg Gewicht. Narkose: 0,1 g Morphin und 0,3 g Isopropylallylbarbitursäure als Na-Salz subkutan. Blutdruck: Carotis. Dauerinfusion 20 ccm pro 10 Min. in Jugularis. Kanülen in beiden Ureteren. Harnausfluß daraus durch T-Rohr vereinigt. Tropfen- und Kubikzentimeterregistrierung. 10^h 00′—11^h 00′ a. m. Operation. 12^h 00′ mittags Beginn der Registrierung. 12^h 30′ p. m. Beginn der Kochsalzinfusion.

Zeit	Harnausfluß		Blutdruck	Bemerkungen
	Tropfen	ccm	mm Hg	
12^h 40′ p. m.	28	2,1	102	—
12^h 50′ p. m.	39	2,5	100	—
1^h 00′ p. m.	72	5,0	98	—
1^h 10′ p. m.	70	5,5	98	—
1^h 20′ p. m.	74	6,5	98	—
1^h 30′ p. m.	84	8,5	97	—
1^h 40′ p. m.	82	8,5	97	1^h 40′ Infusion von Hypophysin 1:120 begonnen.
1^h 50′ p. m.	43	4,5	102	—
2^h 00′ p. m.	28	2,0	105	—
2^h 10′ p. m.	29	2,5	102	—
2^h 20′ p. m.	29	2,0	110	—
2^h 30′ p. m.	51	3,7	116	—
2^h 40′ p. m.	63	5,5	128	2^h 40′ Infusion mit reiner Kochsalzlösung fortgesetzt.
2^h 50′ p. m.	81	8,0	120	—
3^h 00′ p. m.	154	13,0	132	—
3^h 10′ p. m.	110	10,0	130	—
3^h 20′ p. m.	104	9,0	125	—
3^h 30′ p. m.	88	8,5	125	—
3^h 40′ p. m.	125	10,0	125	—
3^h 44′ p. m.	50	4,0	—	3^h 44′ Infusion von Hypophysin 1:60 begonnen.
3^h 50′ p. m.	19	1,5	170	—
4^h 00′ p. m.	16	1,5	120	—
4^h 10′ p. m.	36	2,5	125	—
4^h 20′ p. m.	58	4,0	130	—
4^h 30′ p. m.	66	—	120	—

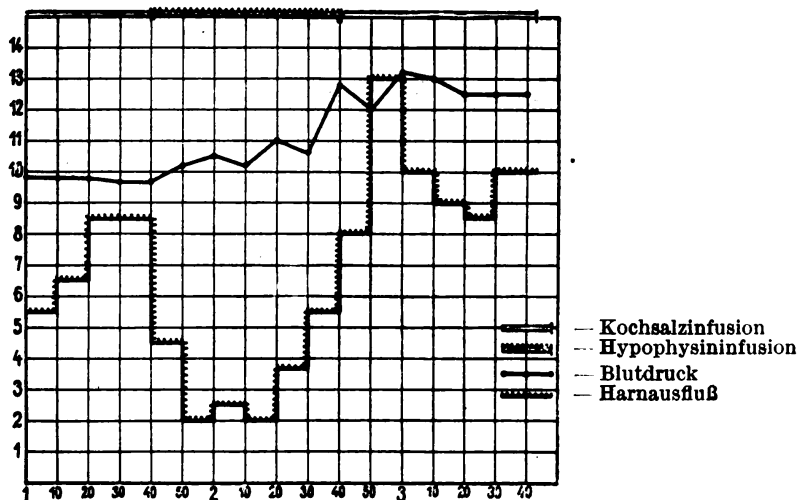
physin in gleichmäßigem Strom auf eine längere Periode verteilt einfließen läßt, eine langdauernde Diuresehemmung erhält. Die Art der Wirkung ist also nur von der Geschwindigkeit abhängig, in der das Hypophysin in den Kreislauf gelangt; und hierin entspricht die langsame Infusion der subkutanen Injektion. Man hätte daran denken können die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe damit zu erklären, daß man annimmt, das subkutan injizierte Hypophysin



Kurve 4a, b, c. *a* Blutdruck. *b* Nulllinie. *c* Harn, Tropfen. *d* Harn, Kubikzentimeter. *e* Zeit: 10″ und 1′.

werde in veränderter Form resorbiert und gelange in irgendwie teilweise abgebauter oder oxydierter Form an die Erfolgsorgane. Eine solche Annahme wird auf Grund dieser Versuche mit Dauerinfusion überflüssig.

Viele Gifte — ich erinnere nur an die Blutdrucksenkung, die der Drucksteigerung durch Suprarenin folgt — lassen in ihrer Wirkung entgegengesetzte Phasen erkennen. Auch die Blutdruckwirkung des Hypophysins ist aus solchen Phasen zusammengesetzt. So lassen sich alle unsere Versuche am ungezwungensten erklären, die mannigfaltigen, auch von früheren Autoren beobachteten Erscheinungen am besten unter einen einheitlichen Gesichtspunkt bringen, wenn man in jedem Fall eine diuresehemmende erste und eine diurese-



Kurve 4.

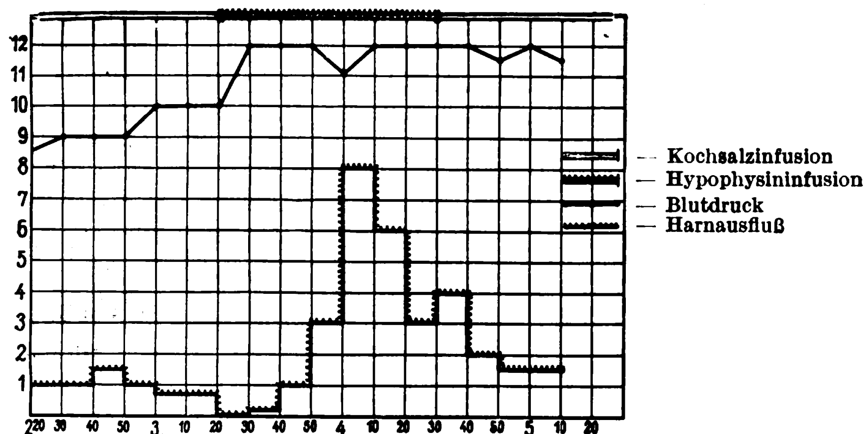
fördernde zweite Phase der Hypophysinwirkung annimmt. Gibt man das Hypophysin gleichzeitig subkutan, dann fällt der Wasserversuch (Versuch 45) in die diuresehemmende Phase, die bei langsamer Resorption oder bei Dauerinfusion länger anhält als bei intravenöser Einspritzung. Gibt man das Hypophysin intravenös oder 2—3 Stunden vor dem Wasserversuch, dann fällt derselbe in die diuretische Phase, da die erste Phase schon abgeklungen ist. Der Verlauf des Versuchs 47 (s. o.) ist geeignet diese Auffassung zu stützen: Das Tier zeigt nach der intravenösen Einspritzung leichte Vergiftungserscheinungen, verweigert das Futter, obwohl sonst sehr gefräßig, zeigt Zeichen von Tenesmus und defäziert, ist unruhig und ausgesprochen benommen, ohne Interesse für seine Umgebung. Schon nach einer halben Stunde sind diese Erscheinungen vorüber; das Tier ist völlig wohl wie vor der Injektion und frißt. Die Diurese fällt

also ganz in die Periode nach Ablauf der primären sichtbaren Vergiftung.

Tabelle 5.

Versuch 62 vom 9. III. 1923. Kaninchen, Urethannarkose. Gewicht: 3800 g. Blutdruck: Carotis. Infusion in die Jugularis. Harnausfluß aus einer Blasenkanüle. 12^h mittags Operation beendet. 12^h 40′ Beginn der Registrierung. (Blutdruck anfangs sehr niedrig.) 1^h 10′ Beginn der Infusion.

Zeit	Harnausfluß Tropfen	Harnausfluß ccm	Blutdruck mm Hg	Bemerkungen
2^h 10′ p. m.	—	—	64	—
2^h 20′ p. m.	—	1,0	85	—
2^h 40′ p. m.	30	2,0	90	—
2^h 50′ p. m.	17	1,5	90	—
3^h 00′ p. m.	14	1,0	100	—
3^h 10′ p. m.	10	0,7	100	—
3^h 20′ p. m.	9	0,7	100	3^h 20′ Beginn der Infusion von Hypophysin 1 : 60.
3^h 30′ p. m.	—	—	120	—
3^h 40′ p. m.	3	—	120	—
3^h 50′ p. m.	8	1,0	120	—
4^h 00′ p. m.	40	3,0	110	—
4^h 10′ p. m.	123	8,0	120	—
4^h 20′ p. m.	70	6,0	120	—
4^h 30′ p. m.	28	3,0	120	4^h 30′ Hypophysininfusion unterbrochen, Kochsalzinfusion fortgesetzt.
4^h 40′ p. m.	34	4,0	120	—
4^h 50′ p. m.	15	2,0	115	—
5^h 00′ p. m.	15	1,5	120	—
5^h 10′ p. m.	15	1,5	115	—



Kurve 5.

Es soll nicht geleugnet werden, daß für den Verlauf der Hypophysindiurese auch die Dose und die Eigentümlichkeiten der Tierart eine gewisse Rolle spielen. Ich führe dazu Versuch Nr. 62 (Tabelle und Kurve 5) an, der am Kaninchen mit der halben Dose von Versuch 58 ausgeführt wurde. Auch Versuch Nr. 62 ergab eine langdauernde Diuresehemmung, doch trat hier in der zweiten halben Stunde der Hypophysininfusion bereits eine ausgesprochene diuretische Wirkung ein.

Wir haben also auf jeden Fall eine einheitliche Wirkung des Hypophysins bei verschiedenen Arten und verschiedenen Dosen und unter verschiedenen Ernährungsbedingungen, mit und ohne Narkose. Doch verläuft diese Wirkung immer in zwei Phasen, einer ersten, diuresehemmenden, und einer zweiten, diuretischen. Ob die erste oder die zweite Phase stärker in Erscheinung tritt, hängt von mannigfaltigen Faktoren ab. Eine solche Art der Wirkung ist am ungegezwungensten durch vasomotorische Einflüsse in der Niere zu erklären, wie sie Priestley, Pentimalli und andere Autoren annehmen. Durch isolierte oder vorwiegende Verengerung und Erweiterung der Vasa afferentia, bzw. Vasa efferentia der Glomeruli, wie sie von L. Hill auf Grund anderer Untersuchungen angenommen wird, lassen sich leicht kurz aufeinanderfolgende Wechsel von Diuresehemmung und -förderung verstehen, weit besser jedenfalls als durch die Zuhilfenahme von Quellungswirkungen, für die unsere Versuche keine Notwendigkeit und keine Unterlage bieten.

II. Der Einfluß des Kochsalzgehalts des Futters.

Aus der Literatur (s. o. S. 3) ergab sich die Möglichkeit, daß die Wirksamkeit der Hypophysenextrakte von der Menge der dem Organismus zur Verfügung stehenden harnfähigen Substanzen abhängt. Zur Prüfung dieser Frage dienten Versuche bei verschieden kochsalzhaltiger Kost. Entsprechend dem Ergebnis des vorangehenden Abschnitts wurde das Hypophysin hierbei immer kurz vor dem Beginn des Wasserversuchs subkutan eingespritzt (vgl. im übrigen Versuchsanordnung S. 6). Die Ergebnisse der Versuche bei mittlerer Kochsalzfütterung sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Der reine Wasserversuch (Nr. 15) steht zum Vergleich mit den im Anschluß daran am gleichen Tiere ausgeführten Hypophysinversuchen Nr. 16 und 18, die auch in den Kurven 6 dargestellt sind. (Dazwischen dienten Versuche anderen Fragestellungen.)

Wie der Versuch Nr. 45, zeigen auch die Versuche Nr. 16 und 18 die Hemmung, bzw. die Verzögerung der Wasserdiurese. Diese Wirkung

Tabelle 6.

Hund »Bulli« (Boxerbastard). Futter: 200 g Fleisch, 150 g Reis (trocken), 250 g Wasser, 1,0 g Kochsalz, seit 4. IX. 1922. Gewicht nach geringer Abnahme seit 8. IX. konstant, vom 26. IX. ab dasselbe Futter mit 3,0 g Kochsalz.

Versuch	Datum	Zeit	Harnmenge (pro 2 Stunden)	Spez. Gew.	Chlor		Stickstoff		Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
					in %	g pro 2 Std.	in %	g pro 2 Std.		
	9.-11. IX. 1922	8h 00′ a. m.	690 (28)	1029	0,35	0,10	2,0	0,575	12,800	
15	12. IX. 1922	8h 00′ a. m.	320 (26)	—	0,34	0,09	2,12	0,567	12,700	Wasser allein.
		10h 00′ a. m.	160	1007	0,076	0,121	0,29	0,47	13,950	
		12h 00′ mittags	690	1002	0,023	0,161	0,12	0,81	13,040	
		2h 00′ p. m.	200	1003	0,041	0,082	0,27	0,54	12,770	
		4h 00′ p. m.	48	1024	0,43	0,21	1,32	0,63	13,000	
	13. IX. 1922	8h 00′ a. m.	225 (28)	1030	0,56	0,16	1,76	0,49	12,550	
	14. IX. 1922	8h 00′ a. m.	205 (17)	1033	0,684	0,114	2,76	0,47	—	
16	15. IX. 1922	8h 00′ a. m.	270 (22)	1028	0,33	0,075	2,17	0,49	12,550	2,0 Hypophysin Op. 98 und Wasser.
		10h 00′ a. m.	50	1027	***0,70***	**0,35**	1,27	0,64	13,770	
		12h 00′ mittags	90	1014	**0,31**	**0,28**	0,80	0,72	13,720	
		2h 00′ p. m.	390	1003	0,022	0,084	0,16	0,62	13,170	
		4h 00′ p. m.	320	1003	0,016	0,051	0,18	0,58	13,100	
		6h 00′ p. m.	150	1006	0,016	0,024	0,325	0,49	12,970	
		8h 00′ p. m.	75	1011	0,022	0,016	0,70	0,53	—	
		12h 00′ p. m.	75 (37)	1019	0,101	0,035	1,47	0,55	12,650	
	16. IX. 1922	8h 00′ a. m.	145 (38)	1012	0,259	0,096	1,34	0,49	12,500	
	17. IX. 1922	8h 00′ a. m.	320 (26)	1024	0,137	0,037	1,62	0,43	12,600	
	26. IX. 1922	—	—	—	—	—	—	—	—	Kochsalzzulage!
	27. IX. 1922	8h 00′ a. m.	310 (26)	1022	0,54	0,14	—	—	12,500	
	28. IX. 1922	8h 00′ a. m.	350 (29)	1022	0,54	0,16	—	—	12,500	
18	29. IX. 1922	8h 00′ a. m.	350 (29)	1023	0,55	0,16	1,62	0,48	12,580	2,0 Hypophysin Op. 98 und Wasser.
		10h 00′ a. m.	62	1024	***0,84***	**0,52**	0,98	0,61	13,850	
		12h 00′ mittags	53	1026	***0,82***	**0,43**	1,30	0,66	13,700	
		2h 00′ p. m.	110	1009	**0,28**	**0,30**	0,55	0,60	13,570	
		4h 00′ p. m.	350	1003	0,037	0,13	0,19	0,66	13,450	
		6h 00′ p. m.	450	1004	0,035	0,15	0,16	0,73	—	
		8h 00′ p. m.	130	1009	0,07	0,09	0,38	0,50	12,850	
		12h 00′ p. m.	90 (45)	1018	0,46	0,21	0,98	0,44	—	
	30. IX. 1922	8h 00′ a. m.	145 (38)	1018	0,49	0,18	1,46	0,53	12,500	
	1. X. 1922	8h 00′ a. m.	290 (24)	1029	0,64	0,16	—	—	12,400	

scheint bei dem kochsalzreichen Futter des Versuches 18 (vgl. auch Kurve 6) keineswegs ausgesprochener zu sein als bei kochsalzärmerem Futter. Zwei am gleichen Hund mit gleichen Dosen Pituglandol ausgeführte Versuche verliefen durchaus entsprechend und können deshalb der Raumersparnis wegen übergangen werden. Die Ausscheidung des Stickstoffes ist in den Stunden gesteigerter Wasserausscheidung mäßig erhöht. Dieser Verlauf ist indessen durch den erhöhten Stoffwechsel untertags und während der Verdauung (Steigerungen den beiden Fütterungen entsprechend!), sowie durch die bekannte Ausschwemmung durch den Wasserstoß genügend erklärt. Es ist jedenfalls in keinem Versuch eine ausgesprochene spezifische Wirkung des Hypophysins auf die Stickstoffausscheidung zu erkennen.

Im Gegensatz zum Stickstoff zeigt die Kochsalzausscheidung in allen Hypophysinversuchen einen charakteristischen Verlauf, der auch in den obigen Versuchen Nr. 45 und 46 zu erkennen ist. Die auch in den reinen Wasserversuchen zu beobachtenden Steigerungen der Kochsalzausscheidung in den Mittags- und Nachmittagsstunden entsprechen den beiden Fütterungen. Davon ganz unabhängig aber und in weit größerem Maßstabe beobachtet man unmittelbar nach der Hypophysininjektion eine Steigerung der Kochsalzausscheidung, die 4—6 Stunden dauert, also der Wasserdiurese vorangeht und von dieser in gewissem Sinne unabhängig (vgl. unten) ist. (Vgl. auch Versuch 46, Tabelle 1, bei dem die Kochsalzsteigerung vor dem Eingießen des Wassers eintritt.) Die Vermehrung der Kochsalzausscheidung ist nicht nur eine absolute, wie sie durch die vermehrte Wasserausscheidung bedingt sein könnte, sondern auch eine sehr erhebliche prozentuale. Während in dem reinen Wasserversuch Nr. 15 in den ersten Stunden der Kochsalzgehalt des Harns von 0,34 % auf 0,076 % sinkt, steigt er in den Hypophysinversuchen Nr. 16 und 18 auf 0,84 bzw. 0,70 % an. Neben der Hemmung der Wasserdiurese haben wir also die zweite konstante charakteristische Wirkung des Hypophysins, die Steigerung der Kochsalzkonzentration, auf die insbesondere Frey und Kumpieß schon aufmerksam gemacht haben, der keine gleichwertige Stickstoffkonzentration entspricht. Auf die Deutung dieser Wirkung kommen wir im folgenden Abschnitt zurück.

Eine Versuchreihe mit 5 g Kochsalz pro Tag ergab einen durchaus entsprechenden Verlauf, so daß es sich erübrigt, dieselbe im einzelnen wiederzugeben. An einem anderen Tiere (s. unten Tabelle 11) verlief der reine Wasserversuch schon bei 4 g Kochsalz mit einer Wasserretention (s. S. 33). Diese wurde durch die gleichzeitige Hypophysineinspritzung verhindert und damit nach dem Abklingen der

diuresehemmenden Phase eine ausgesprochene Diuresesteigerung durch Hypophysin erzielt, die sich auch in der Tagesmenge und in der Gewichtskurve ausdrückt. Ein dem letztgenannten Versuche entsprechendes anderes Bild bekommt man regelmäßig bei einer Salzfütterung, die die Nierenfunktion schon bis zur Grenze ihrer Leistungsfähigkeit belastet (10 g Kochsalz pro die). Diese Versuche sind in Tabelle 7 aufgeführt. Der reine Wasserversuch (Versuch 20) wird, wie schon von den Klinikern beobachtet, durchaus unvollkommen erledigt und führt zu einer erheblichen Wasserretention, was nicht nur aus der Kurve der Wasserausscheidung, sondern auch aus der Gewichtskurve zu ersehen ist. Die gesamte Kochsalzausscheidung erreicht weder am Vortag, noch am Tag des Wasserversuches die Kochsalzaufnahme. Während eine vermehrte Kochsalzausscheidung durch den Wasserstoß kaum zu bemerken ist, ist dabei eine deutliche Stickstoffausschwemmung erreicht.

In dem anschließenden Hypophysinversuch (Versuch 21) ist die Wasserausscheidung ausgesprochen besser, wenn auch nicht vollständig. Die Gewichtskurve zeigt immer noch eine wesentliche Wasserrentention. Die Kochsalzausscheidung ist kaum besser, dagegen ist eine noch deutlichere Stickstoffausschwemmung als in dem reinen Wasserversuch festzustellen. Im Hinblick auf die Wasserausscheidung könnte man in diesem Versuch in gewissem Sinne von einer diuretischen Wirkung des Hypophysins reden. Diese Wirkung ist indessen, weil unter einer extremen Belastung der Nierenfunktion erhalten, kaum mit physiologischen Verhältnissen zu vergleichen. Hinsichtlich der Wirkung des Hypophysins auf die Kochsalzkonzentration ist das Ergebnis dieses Versuches ein negatives. Man hat das wohl so zu deuten, daß hier die Niere schon ohne Hypophysin das Maximum ihrer möglichen Konzentrationsarbeitet leistet, bzw. daß ihr Konzentrationsmaximum (Ambard) auch durch Hypophysin nicht gesteigert werden kann.

Diese Versuche zeigen also, daß, solange physiologische Bedingungen eingehalten werden, eine Steigerung der dem Organismus zur Verfügung stehenden Kochsalzmenge die diuresehemmende Wirkung des Hypophysins eher erhöht als in eine positive Diurese umkehrt. Nur bei Überlastung der Niere durch Kochsalz erhält man eine geringe Diureseförderung.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Hypophysinwirkung bei kochsalzfreiem Futter geprüft (Tabelle 8). Um die Konzentration des Harns besser zu verfolgen, wurde in einem Teil der Versuche auch die Gefrierpunktserniedrigung bestimmt. Zum Vergleich

Tabelle 7.

Hund »Mimm« (Spanielbastard). Futter: 200 g Fleisch, 75 g Reis (trocken), 250 g Wasser, 10,0 g Kochsalz, seit 6. X. 1922.

Versuch	Datum	Zeit	Harnmenge (pro 2 Stunden)	Spez. Gew.	Chlor		Stickstoff		Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
					in %	g pro 2 Std.	in %	g pro 2 Std.		
	10.—12. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	720 (30)	1036	1,28	0,38	1,97	0,59	9,900	
20	13. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	330 (28)	1030	1,51	0,42	1,54	0,42	9,950	Reiner Wasserversuch.
		10^{h} 00′ a. m.	60	1020	0,75	0,45	1,44	0,86	11,300	
		12^{h} 00′ mittags	90	1025	0,95	0,86	1,54	1,39	11,225	
		2^{h} 00′ p. m.	70	1029	1,45	1,01	1,46	1,02	11,170	
		4^{h} 00′ p. m.	60	1027	1,51	0,91	1,46	0,88	11,100	
		6^{h} 00′ p. m.	45	1027	1,32	0,59	1,53	0,69	11,050	
		8^{h} 00′ p. m.	38	—	1,20	0,46	1,69	0,64	10,950	
		10^{h} 00′ p. m.	28	—	0,98	0,27	1,93	0,54	10,920	
	14. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	145 (30)	1020	0,52	0,15	1,61	0,47	10,720	
		4^{h} 00′ p. m.	160 (40)	1024	0,55	0,22	1,09	0,44	11,100	
21	16. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	810 (40)	1032	1,25	0,51	1,57	0,61	10,290	Wasserversuch mit 1,0 ccm Hypophysin Op. 98.
		10^{h} 00′ a. m.	50	1030	0,94	0,47	1,48	0,74	11,790	
		12^{h} 00′ mittags	90	1027	1,12	1,01	1,60	1,45	11,690	
		2^{h} 00′ p. m.	150	1012	0,63	0,95	1,25	1,88	11,440	
		4^{h} 00′ p. m.	100	1018	0,67	0,67	1,39	1,39	11,350	
		6^{h} 00′ p. m.	95	1018	0,61	0,58	1,18	1,05	—	
		10^{h} 00′ p. m.	135 (67)	1018	0,64	0,44	1,20	0,81	11,150	
	17. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	290 (58)	1012	0,38	0,22	0,89	0,52	10,720	
		4^{h} 00′ p. m.	262 (45)	1030	1,22	0,80	1,33	—	10,900	
	18. X. 1922	8^{h} 00′ a. m.	260 (33)	1029	1,12	0,37	1,70	0,56	—	
	19. X. 1822	8^{h} 00′ a. m.	450 (38)	1033	1,37	0,51	1,80	0,66	10,300	

Tabelle 8.

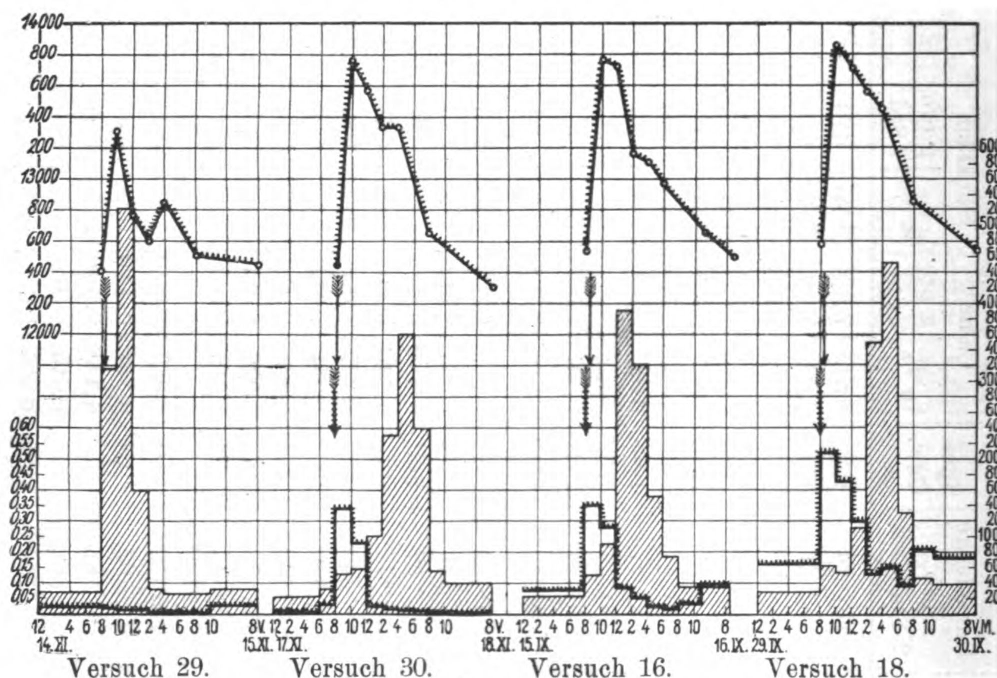
Hund »Bulli«. Futter wie Tabelle 6, doch ohne Kochsalz.

Versuch	Datum	Zeit	Harnmenge (pro 2 Stunden)	Spez. Gew.	Chlor		Stickstoff		Δ	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
					in %	g pro 2 Std.	in %	g pro 2 Std.			
	13. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	380 (32)	1025	0,06	0,018	—	—	—	12,500	
29	14. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	320 (27)	1025	0,08	0,020	1,96	0,52	1,846	12,400	Reiner Wasserversuch nach Schema S. 6.
		10^h 00′ a. m.	315	1002	0,004	0,014	0,19	0,59	0,158	13,320	
		12^h 00′ mittags	522	1001	0,0013	0,007	0,165	0,86	0,141	12,770	
		2^h 00′ p. m.	160	1003	0,0036	0,006	0,44	0,70	0,381	12,600	
		4^h 00′ p. m.	30	—	0,010	0,003	1,68	0,50	1,429	12,850	
		10^h 00′ p. m.	75 (25)	1031	0,014	0,003	2,58	0,64	1,942	12,500	
	15. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	145 (29)	1016	0,090	0,026	1,41	0,41	1,300	12,450	
	16. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	283 (24)	1022	0,028	0,007	1,68	0,40	—	—	
30	17. XI. 1922	6^h 00′ a. m.	240 (22)	1024	0,025	0,004	1,90	0,46	1,813	—	Wasserversuch mit 1,5 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan.
		8^h 00′ a. m.	32	1015	0,090	0,029	0,95	0,30	1,825	12,450	
		10^h 00′ a. m.	51	1025	**0,67**	**0,34**	1,30	0,66	1,818	13,770	
		12^h 00′ mittags	57	—	**0,40**	**0,28**	1,18	0,67	1,625	13,570	
		2^h 00′ p. m.	100	—	0,025	0,025	0,62	0,62	0,443	13,320	
		4^h 00′ p. m.	230	1005	0,006	0,013	0,29	0,67	0,293	13,320	
		6^h 00′ p. m.	360	1003	0,003	0,010	0,174	0,63	0,155	—	
		8^h 00′ p. m.	240	1004	0,003	0,007	0,24	0,57	0,231	12,650	
		10^h 00′ p. m.	55	1011	0,005	0,003	0,76	0,42	0,780	—	
	18. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	198 (40)	1012	0,009	0,004	1,09	0,43	0,918	12,300	
	19. XI. 1922	8^h 00′ a. m.	295 (24)	—	0,057	0,014	1,86	0,46	—	—	

Versuch	Datum	Zeit	Harnmenge (pro 2 Stunden)	Spez. Gew.	Chlor		Stickstoff		Δ	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
					in %	g pro 2 Std.	in %	g pro 2 Std.			
32	22.—23. XI. 1922	8h 00′ a. m.	230 (19)	1024	0,079	0,015	1,80	0,34	—	12,450	Wasserversuch mit 0,8 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan.
		10h 00′ a. m.	84	1013	**0,234**	**0,197**	0,65	0,55	—	14,010	
		12h 00′ mittags	500	1003	0,012	0,058	0,20	0,99	—	13,250	
		2h 00′ p. m.	390	1003	0,0015	0,006	0,21	0,73	—	12,670	
		4h 00′ p. m.	68	1011	0,004	0,003	1,35	0,92	—	12,830	
		9h 00′ p. m.	100 (40)	1016	0,003	0,002	0,89	0,36	—	12,770	
	24. XI. 1922	8h 00′ a. m.	150 (27)	1015	0,023	0,006	1,20	0,32	—	12,450	
	25. XI. 1922	8h 00′ a. m.	200 (17)	1032	Spur	—	—	—	—	—	
	26. XI. 1922	8h 00′ a. m.	270 (24)	1024	0,004	0,001	—	—	—	—	
	27. XI. 1922	8h 00′ a. m.	350 (29)	1019	0,011	0,004	—	—	—	—	
33	28. XI. 1922	6h 00′ a. m.	220 (29)	1022	0,047	0,009	1,95	0,37	1,852	—	Wiederholung von Versuch 32 mit Gefrierpunktsbestimmung.
		8h 00′ a. m.	26	1014	0,086	0,022	1,20	0,31	1,047	12,600	
		10h 00′ a. m.	37	1031	**0,580**	**0,215**	1,23	0,46	**2,077**	13,900	
		12h 00′ mittags	72	1016	**0,223**	**0,161**	0,98	0,71	1,137	13,750	
		2h 00′ p. m.	250	1004	0,007	0,018	0,26	0,65	0,250	13,470	
		4h 00′ p. m.	330	1004	0,004	0,014	0,17	0,55	0,187	13,370	
		6h 00′ p. m.	260	1005	0,009	0,022	0,21	0,55	0,217	13,100	
		10h 00′ p. m.	130 (65)	1008	0,006	0,004	0,56	0,36	0,504	12,850	
	29. XI. 1922	8h 00′ a. m.	200 (40)	1010	0,018	0,007	1,23	0,49	0,833	12,520	
34	30. XI. 1922	8h 00′ a. m.	225 (19)	1021	0,043	0,008	1,95	0,35	—	12,550	Wasserversuch mit 5,0 ccm Hypophysenextrakt (vgl. Text).
		10h 00′ a. m.	62	1024	**0,730**	**0,440**	0,84	0,52	—	13,800	
		12h 00′ mittags	68	—	**0,440**	**0,300**	1,00	0,68	—	13,670	
		2h 00′ p. m.	162	—	0,045	0,072	0,39	0,64	—	13,450	
		4h 00′ p. m.	150	1005	0,016	0,025	0,25	0,42	—	—	

der Ergebnisse mit denen der Versuche bei kochsalzreicherem Futter sind die ersten beiden dieser Versuche auch in der Kurve 6 wiedergegeben. Die Dose Hypophysin bei den Versuchen Nr. 32 und 33 war nur die Hälfte der Dose von Versuch 31. Der Vergleich dieser Versuche zeigt mithin auch den Einfluß der Dose, indessen auch, daß man selbst am gleichen Tier mit derselben Dose nicht unwesentlich verschieden starke Wirkungen erhalten kann.

Die 24stündige Harnmenge stimmt bei allen vier Versuchen in überraschender Weise überein. Es kann also unter diesen Bedingungen hinsichtlich der Tagesmenge weder von einer diuretischen,



Kurve 6.

noch von einer diuresehemmenden Wirkung die Rede sein. Eine nennenswerte Verstärkung oder Verminderung der Hemmung der Wasserdiurese durch Hypophysin bewirkt auch kochsalzfreies Futter nicht.

Die Harnkochsalzkurve bedeutet bei dem reinen Wasserversuch nur eine der vermehrten Wasserausscheidung ziemlich genau entsprechende Verdünnung, keine Vermehrung der 2stündlichen Kochsalzausscheidung, keine Ausschwemmung. Demgegenüber beobachtet man bei dem kochsalzfrei gefütterten Tier fast ebenso wie bei den salzreich gefütterten im Anschluß an die Hypophysininjektion eine starke Kochsalzkonzentration im Harn sowie eine vermehrte 2stünd-

liche Gesamtausscheidung, die bis zur 6. Stunde nach der Injektion noch deutlich ist, indessen in den ersten 2 Stunden ihr Maximum besitzt. Diese Kochsalzkonzentration bewirkt trotz des Rückgangs der Stickstoffausscheidung eine Vermehrung der molekularen Gesamtkonzentration des Harns, die aus den Veränderungen der Gefrierpunktserniedrigung zu ersehen ist. Sie übersteigt in den Versuchen Nr. 30, 33 und 34 auch die normale Blutkochsalzkonzentration, würde also auf eine erhöhte Konzentrationsfähigkeit der Niere, also auf eine renale, und zwar eine sekretorische, nicht lediglich vasomotorische Wirkung hindeuten.

Die prozentuale und gesamte Stickstoffausscheidung zeigt sich durch das Hypophysin wenig oder nicht beeinflußt. Verdauungsphase und Ausschwemmung durch Wasser beeinflussen den Harnstickstoff stärker. Auf keinen Fall besteht für den Stickstoff eine ähnliche Steigerung der Konzentrierungsfähigkeit der Niere durch das Hypophysin wie für das Kochsalz.

Die Gewichtskurven zeigen den Verlauf der Erledigung des Wasserversuchs. Innerhalb von 24 Stunden ist das alte Gewicht genau wieder erreicht. Nur bei hohen Hypophysindosen, die schon als leicht toxisch aufzufassen sind, zeigt sich ein deutlicher Gewichtsverlust (s. auch Versuch 55, Tabelle 10).

Im ganzen zeigen diese Versuche, daß auch bei kochsalzfreier Ernährung der Ablauf der Hypophysinwirkung auf die Nierenfunktion kein wesentlich anderer ist als bei normalem oder kochsalzreichem Futter. Besonders auffallend ist in diesen letzten Versuchen die erhebliche Kochsalzausschüttung im Harn, die beim kochsalzarm gefütterten Tier beim Wasserversuch ohne Hypophysin völlig vermißt wird. Das Tier ist bei Kochsalzmangel imstande, sich auch bei starker Wasserdiurese fast absolut vor Kochsalzverlust zu schützen. Diese Fähigkeit ist während der ersten (diuresehemmenden) Phase der Hypophysinwirkung verloren, und die Kochsalzausschüttung tritt fast in der gleichen Stärke auf wie bei kochsalzreicher Ernährung, obwohl hier ein Verlust entsteht, den der Organismus ohne diese Giftwirkung mit fast quantitativem Erfolg zu vermeiden bestrebt ist. Auch bei dieser Versuchsreihe kann die Kochsalzkonzentration im Harn die des Blutes übersteigen, was die renale und sekretorische Auffassung der Wirkung weiter stützt.

Anhangsweise sei Versuch Nr. 34 besprochen, bei welchem das Versuchstier unter den Erscheinungen der »Wasservergiftung« einging. Eingespritzt wurde ein stark eiweißhaltiges Hypophysinpräparat einer ausländischen Firma, dessen Uteruswirkung $^1/_5$ der Wirkung des Hypophy-

sin 98 war. Dem Tier wurden entsprechend der Versuchsanordnung S. 6 um 8 h 00′ a. m. 5 ccm subkutan gegeben. Der Uteruswirksamkeit nach war also eine mittelstarke oder schwache Wirkung zu erwarten. Die Diuresehemmung und die Kochsalzausschüttung fiel indessen sehr stark aus. Das Tier war über Mittag noch völlig munter. Gegen 2 h 00′ p. m. wurde es unruhig, es trat Speichelfluß, Stuhldrang, Zittern auf, ein Zustand, der sich bis 3 h 30′ p. m. nur langsam verschlimmerte. Dann traten ziemlich unvermittelt heftigste klonische und tonische Krämpfe auf, die sich in kurzen Pausen wiederholten. Kurz nach 4 h 00′ p. m. trat der Tod in einem Krampfanfall durch Atemkrampf ein. Das Vergiftungsbild entspricht durchaus der von Rowntree (39) und Weir, Larson und Rowntree (43) beschriebenen »Wasservergiftung«. Es gelang mir indessen nicht, nach den Angaben dieser Autoren die Erscheinungen durch Kochsalzinjektion zu bekämpfen; allerdings begann ich diese Behandlung erst nach dem Auftreten der Krämpfe. In anderen nicht näher beschriebenen Versuchen habe ich nach hohen Dosen Hypophysin und Wasserversuch wiederholt diese Wasservergiftung beobachtet. Sie verlief immer in typischer Weise sowohl bei kochsalzreicher wie bei kochsalzarmer Fütterung. Das Kochsalz kann also keinen entscheidenden Einfluß dabei haben. Entsprechend den Angaben von Rowntree habe ich dieses Vergiftungsbild nur bei der Kombination von Hypophysin mit dem Wasserversuch gesehen. Die Erscheinungen begannen frühestens 2 Stunden nach der Injektion, erreichten gegen Ende der Diuresehemmung ihren Höhepunkt und waren völlig verschwunden, sowie die Diurese im Gang war. Tödlich verlief nur Versuch 34. Bei der Sektion (Pathologisches Institut Frankfurt a. M.) konnte das von Rowntree (39) beschriebene Ödem der Hirnhäute nicht festgestellt werden.

III. Die Wirkung des Hypophysins auf die Blutzusammensetzung.

Der Ausfall der im II. Abschnitt beschriebenen Versuche erklärt sich durchweg ungezwungen durch eine rein oder überwiegend renale Wirkung des Hypophysins, ungezwungener als durch eine allgemeine Gewebswirkung. Die Versuche geben indessen in dieser Richtung nur Wahrscheinlichkeit, keine Beweise. Deshalb habe ich sie in folgendem noch durch Blutanalysen ergänzt.

Die Anordnung der folgenden Versuche wich nicht von der S. 6 beschriebenen ab. Zu den in den Tabellen 9 und 10 bezeichneten Zeiten wurden jeweils aus einer Vena saphena durch Punktion mit der Spritze 3—4 ccm Blut entnommen. Im Gesamtblut wurde das Kochsalz mikrotitrimetrisch nach Bang bestimmt, das Blut hierauf defibriniert und zentrifugiert, und im Serum das Kochsalz in derselben Weise, das Serumeiweiß refraktometrisch bestimmt. Die Zahlen der Tabellen ergaben sich aus der Reisschen Tabelle. Die in den Tabellen angegebenen Kochsalzwerte sind Mittel aus wenigstens 2—3 gut übereinstimmenden Einzelbestimmungen. Zur Kontrolle der mit Wasserstoß kombinierten Hypo-

physinversuche Nr. 51, 55 und 66 wurde in den Versuchen Nr. 52, 56 und 67 die Wirkung von Hypophysin ohne Wasserstoß geprüft. Schließlich zeigt der Versuch Nr. 57 zum Vergleich den Verlauf der Blutzusammensetzung beim Wasserversuch ohne Hypophysin.

Bei Versuch Nr. 51 mit 1,0 ccm Hypophysin traten keine Vergiftungserscheinungen auf. Die etwas stärkere Dose von 1,6 ccm war im Versuch Nr. 55 leicht toxisch (in Kombination mit dem Wasserversuch). Das Tier war mittags stark deprimiert, hat erbrochen, zeigte deutlichen Speichelfluß. Eine wesentliche Störung des Versuchs trat dadurch nicht ein: Als um $2^h\,00'$ p. m. die Diurese einsetzte, verschwanden die Vergiftungserscheinungen rasch und wurde Erbrochenes und zweite Hälfte des Futters restlos wieder aufgefressen. Hierdurch ist der scheinbare Widerspruch zwischen Körpergewicht und Harnmenge von $4^h\,00'$ p. m. (Tabelle 10, Kurve 7) zu erklären. Die gleiche Dose Hypophysin (Versuch 52) und die doppelte Dose (Versuch 56) waren ohne gleichzeitigen Wasserversuch nicht toxisch.

Nach dem Eingießen des Wassers, um $10^h\,00'$ a. m., zeigt ein Sinken des Serumeiweißes eine Verdünnung des Blutes an, die entsprechend der Diuresehemmung bei den Hypophysinversuchen Nr. 51 und 55 deutlich stärker ist als bei dem reinen Wasserversuch (Nr. 57). In dem Versuch 56 mit sehr hoher Hypophysindose bleibt diese Blutverdünnung aus, während sie in Versuch 52 in Erscheinung tritt, was für die Annahme einer direkten Wirkung des Hypophysins auf die Blutkonzentration verwertet werden könnte. In den Nachmittagsstunden der Versuche 51, 55 und 56 steigt das Serumeiweiß stark an, tritt also eine recht erhebliche Bluteindickung ein, die, wenn man den Verlauf der Versuche 55 und 56 vergleicht, von der Wasserdiurese unabhängig erscheint, wohl durch Drüsenwirkungen bedingt ist.

Entsprechend dem Kochsalzverlust im Harn durch die Hypophysinwirkung sehen wir in allen Versuchen um $10^h\,00'$ a. m. und um $12^h\,00'$ mittags ein ausgesprochenes, in den Versuchen mit Wasserstoß erhebliches Sinken des Serumkochsalzes, während das Kochsalz des Gesamtblutes nur in den Versuchen mit Wasserstoß stark abfällt. In den Nachmittagsstunden steigt das Blutkochsalz wieder an und erreicht nach 24 Stunden im allgemeinen wieder die Norm.

Parallel mit der Kochsalzausschüttung im Harn sehen wir also eine regelmäßige und ausgesprochene Verdünnung des Blutkochsalzes. Daraus ist mit Sicherheit der Schluß zu ziehen, daß die Wirkung des Hypophysins auf die Kochsalzsekretion nicht primär im Blut bzw. in einer Kochsalzmobilisation in den Geweben bedingt ist, sondern renal. Die Blutverdünnung ist der Nierenwirkung gegenüber sekundär. Schließliche erhebliche Wirkungen des Hypophysins auf die Blutzusammensetzung sind natürlich offen-

Tabelle 9.

Hund »Schnauz«, 9,5 kg Gewicht. Im Versuch seit 5. III. 1923. Futter: 200 g Fleisch, 150 g Reis, 250 g Wasser, 1,0 g Kochsalz. 6. III. ein Wasserversuch allein, 8. III. ein Wasserversuch mit Hypophysin vorausgegangen.

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor in %	Chlor g pro 2 Std.	Stickstoff in %	Stickstoff g pro 2 Std.	Blutuntersuchung: Serumeiweiß in %	Blutuntersuchung: Kochsalz Gesamtblut in %	Blutuntersuchung: Kochsalz Serum in %	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
51	10.—12. III.	8ʰ 00′ a. m.	410 (17)	1027	0,302	0,051	1,20	0,21	7,54	0,600	0,698	9,350	I. Blutentnahme am 12. III. 8ʰ 00′ a. m., dann 1,0 ccm Hypophysin Op. 98, dann Wasser wie üblich.
	12. III.	10ʰ 00′ a. m.	26	1030	0,618	0,161	1,31	0,34	6,84	0,524	0,601	10,670	II. Blutentnahme.
		12ʰ 00′ mittags	270	1007	0,113	0,306	0,193	0,52	7,20	0,524	0,565	10,300	III. »
		2ʰ 00′ p. m.	220	1002	0,026	0,058	0,224	0,49	—	—	—	10,050	—
		4ʰ 00′ p. m.	335	1002	0,019	0,063	0,206	0,69	8,40	0,544	0,614	—	IV. Blutentnahme.
		6ʰ 00′ p. m.	170	1004	0,019	0,032	0,266	0,45	—	—	—	9,700	—
	13. III.	8ʰ 00′ a. m.	150 (21)	1015	0,184	0,039	—	—	—	—	—	9,350	—
52	19.—20. III.	8ʰ 00′ a. m.	270 (23)	1023	0,086	0,020	—	—	—	—	—	9,550	—
	21. III.	8ʰ 00′ a. m.	200 (17)	1024	0,137	0,023	2,31	0,38	8,60	0,569	0,679	9,500	V. Blutentnahme, dann 1,5 ccm Hypophysin Op. 98, kein Wasserversuch.
		10ʰ 00′ a. m.	25	1023	0,389	0,097	1,74	0,43	7,02	0,593	0,657	9,750	VI. Blutentnahme.
		12ʰ 00′ mittags	25	1040	0,288	0,072	3,22	0,81	7,63	0,590	0,638	—	VII. »
		2ʰ 00′ p. m.	20	—	0,108	0,022	3,75	0,75	—	—	—	9,620	—
		4ʰ 00′ p. m.	70	1018	0,032	0,027	1,26	0,88	—	—	—	—	—
		6ʰ 00′ p. m.	50	1017	0,029	0,014	1,26	0,63	8,00	0,603	0,657	9,700	VIII. Blutentnahme.
	22. III.	8ʰ 00′ a. m.	140 (20)	1021	0,122	0,024	1,57	0,33	8,06	0,597	0,693	9,500	IX. »
	23. III.	8ʰ 00′ a. m.	180 (15)	1026	0,065	0,010	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 10.

Hund »Herta« (Rottweiler). Futter wie vorige Reihe seit 5. III. 1923.

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor in %	Chlor g pro 2 Std.	Stickstoff in %	Stickstoff g pro 2 Std.	Blutuntersuchung: Serumeiweiß in %	Kochsalz Gesamtblut in %	Kochsalz Serum in %	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
55	14.—15. III.	8ʰ 00′ a. m.	215 (18)	1021	0,144	0,026	1,68	0,30	7,48	0,620	0,681	10,350	I. Blutentnahme am 15. III. 8ʰ 00′ a. m., dann 1,6 ccm Hypophysin Op. 98, dann Wasser eingegossen.
	15. III.	10ʰ 00′ a. m.	60	1024	0,342	0,205	1,02	0,61	6,66	—	0,594	11,620	II. Blutentnahme.
		12ʰ 00′ mittags	81	1021	0,331	0,268	0,91	0,74	7,29	0,485	0,539	11,250	III. Blutentnahme 1ʰ 00′ p. m.
		2ʰ 00′ p. m.	225	1003	0,029	0,065	0,28	0,63				11,000	
		4ʰ 00′ p. m.	630	1001	0,011	0,069	0,13	0,83	—	—	—	10,750	—
		6ʰ 00′ p. m.	140	1008	0,027	0,038	0,49	0,69	8,86	0,534	0,700	10,570	IV. Blutentnahme 5ʰ 45′ p. m.
	16. III.	8ʰ 00′ a. m.	210 (30)	1014	0,083	0,025	1,19	0,36	8,15	0,569	0 722	10,130	V. Blutentnahme.
	17. III.	8ʰ 00′ a. m.	180 (15)	1032	0,151	0,023	1,83	0,55	—	—	—	10,150	—
56	21.—22. III.	8ʰ 00′ a. m.	210 (18)	1025	0,090	0,016	—	—	—	—	—	10,350	—
	23. III.	8ʰ 00′ a. m.	210 (18)	1027	0,076	0,013	2,32	0,41	7,42	0,627	0,744	10,400	VI. Blutentnahme, dann 3,0 ccm Hypophysin Op. 98 (!), kein Wasser (!).
		10ʰ 00′ a. m.	38	1035	0,324	0,123	0,92	0,35	7,38	0,628	0,741	10,600	VII. Blutentnahme.
		12ʰ 00′ mittags	45	1035	0,320	0,144	1,68	0,76	7,67	0,629	0,680	10,600	VIII. Blutentnahme 1ʰ 00′ p. m.
		2ʰ 00′ p. m.	45	1021	0,086	0,039	2,10	0,95				10,510	
		4ʰ 00′ p. m.	80	1014	0,014	0,012	0,98	0,78	—	—	—	—	—
		6ʰ 00′ p. m.	30	1021	0,019	0,006	1,99	0,60	9,25	0,635	0,723	—	IX. Blutentnahme.
	24. III.	8ʰ 00′ a. m.	110 (16)	1029	0,094	0,015	2,23	0,35	7,05	0,635	0,711	10,350	X. »
57	25.—26. III.	8ʰ 00′ a. m.	210 (18)	1026	0,036	0,006	2,13	0,37	7,20	0,611	0,729	10,470	XI. Blutentnahme 26. III. 8ʰ 00′ a. m., dann Wasser, ohne Hypophysin.
		10ʰ 00′ a. m.	275	1004	0,014	0,034	0,17	0,56	7,05	0,589	0,644	11,450	XII. Blutentnahme.
		12ʰ 00′ mittags	620	1002	0,007	0,045	0,14	0,87	—	—	—	10,750	—
		2ʰ 00′ p. m.	120	1005	0,013	0,016	0,50	0,60	—	—	—	10,580	—
		4ʰ 00′ p. m.	25	1022	0,043	0,011	1,88	0,47	7,50	0,631	0,711	10,890	XIII. Blutentnahme.
	27. III.	8ʰ 00′ a. m.	135 (17)	1026	0,072	0,012	1,96	0,32	—	—	—	10,320	—

Tabelle 11.

Hund »Flora«, kleiner Wolfbastard. Futter seit 24. IV. 1923: 200 g Fleisch, 150 g Reis, 250 g Wasser, 4,0 g Kochsalz.

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor in %	Chlor g pro 2 Std.	Serumeiweiß in %	Kochsalz Gesamtblut in %	Kochsalz Serum in %	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
	25.—27. IV.	8h 00′ a. m.	475 (20)	1036	0,93	0,185	—	—	—	13,450	
64	28. IV.	8h 00′ a. m.	210 (18)	1040	0,93	0,163	—	—	—	**13,500**	Wasserversuch ohne Hypophysin, verläuft mit ausgesprochener Wasserretention.
		10h 00′ a. m.	150	1006	0,081	0,122	—	—	—	14,550	
		12h 00′ mittags	**470**	1003	0,031	0,144	—	—	—	14,100	
		2h 00′ p. m.	**110**	1008	0,180	0,198	—	—	—	13,950	
		4h 00′ p. m.	35	1019	0,472	0,165	—	—	—	14,200	
	29. IV.	8h 00′ a. m.	285 (36)	1019	0,590	0,210	—	—	—	**13,700**	
	30. IV.	8h 00′ a. m.	380 (32)	1024	0,842	0,267	—	—	—	13,570	
65	1. V.	8h 00′ a. m.	270 (23)	1032	0,965	0,220	—	—	—	**13,500**	Wasserversuch mit 1,5 ccm Hypophysin subkutan, verläuft ohne Wasserretention.
		10h 00′ a. m.	44	1031	0,778	**0,342**	—	—	—	14,800	
		12h 00′ mittags	175	1012	0,302	**0,529**	—	—	—	14,370	
		2h 00′ p. m.	**830**	1003	0,032	0,266	—	—	—	13,520	
		4h 00′ p. m.	45	1015	0,202	0,091	—	—	—	13,750	
	2. V.	8h 00′ a. m.	135 (17)	1035	0,880	0,150	—	—	—	**13,400**	
	3. V.	8h 00′ a. m.	220 (18)	1008	1,037	0,190	—	—	—	13,370	

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor in %	Chlor g pro 2 Std.	Serumeiweiß in %	Kochsalz Gesamtblut in %	Kochsalz Serum in %	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
66	4. V.	8^h 00′ a. m.	200 (17)	1045	1,152	0,192	8,80	0,657	0,727	13,500	Wasserversuch mit 2,0 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan. I. Blutentnahme vor der Hypophysininjektion und dem Eingießen des Wassers.
		10^h 00′ a. m.	36	1041	1,181	**0,425**	6,85	0,612	0,654	14,800	II. Blutentnahme.
		12^h 00′ mittags	60	1036	1,231	**0,739**	7,40	0,553	0,626	14,700	III. »
		2^h 00′ p. m.	400	1006	0,109	**0,438**	—	—	—	14,120	—
		4^h 00′ p. m.	480	1004	0,042	0,201	—	—	—	13,950	—
		6^h 00′ p. m.	118	1007	0,130	0,153	(10,50)	0,620	0,659	—	5^h 45′ p. m. IV. Blutentnahme.
	5. V.	8^h 00′ a. m.	—	—	—	—	8,71	0,616	0,701	13,400	V. Blutentnahme.
	6. V.	8^h 00′ a. m.	170 (14)	1030	0,461	0,065	—	—	—	—	—
67	7. V.	6^h 00′ a. m.	275 (25)	1033	0,533	0,133	9,14	0,631	0,703	13,450	Hypophysin ohne Wasserversuch. 6^h 00′ a. m. kathetrisiert. 6^h 06′ a. m. I. Blutentnahme. 6^h 10′ a. m. 3,0 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan. 6^h 12′ a. m. Hälfte des Futters.
		6^h 30′ a. m.	—	—	—	—	8,80	0,638	0,721	—	II. Blutentnahme.
		8^h 00′ a. m.	46	1030	0,994	**0,457**	9,80	0,608	0,698	—	8^h 10′ a. m. III. Blutentnahme.
		10^h 00′ a. m.	48	1033	0,828	**0,397**	9,14	0,606	0,705	—	10^h 50′ a. m. IV. Blutentnahme.
		12^h 00′ mittags	56	1018	0,274	0,153				13,510	
		2^h 00′ p. m.	76	—	0,230	0,175	—	—	—	—	—
		4^h 00′ p. m.	40	1025	0,403	0,161	8,00	0,596	0,670	13,800	3^h 30′ p. m. V. Blutentnahme.
	8. V.	8^h 00′ a. m.	365 (46)	1017	0,490	0,223	8,60	0,652	0,711	13,250	8^h 30′ a. m. VI. Blutentnahme.
	9. V.	8^h 00′ a. m.	350 (29)	1028	0,677	0,197	—	—	—	—	—

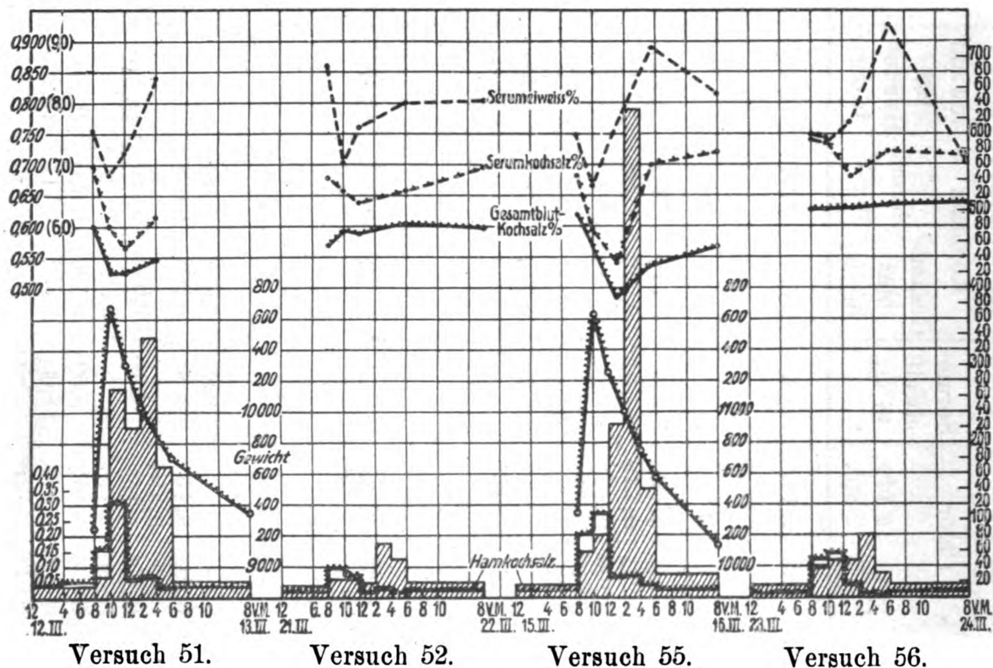
Tabelle 11.

Hund »Flora«, kleiner Wolfbastard. Futter seit 24. IV. 1923: 200 g Fleisch, 150 g Reis, 250 g Wasser, 4,0 g Kochsalz.

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor		Serumeiweiß in %	Kochsalz		Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
					in %	g pro 2 Std.		Gesamtblut in %	Serum in %		
	25.—27. IV.	8h 00′ a. m.	475 (20)	1036	0,93	0,185	—	—	—	13,450	
64	28. IV.	8h 00′ a. m.	210 (18)	1040	0,93	0,163	—	—	—	**13,500**	Wasserversuch ohne Hypophysin, verläuft mit ausgesprochener Wasserretention.
		10h 00′ a. m.	150	1006	0,081	0,122	—	—	—	14,550	
		12h 00′ mittags	**470**	1003	0,031	0,144	—	—	—	14,100	
		2h 00′ p. m.	**110**	1008	0,180	0,198	—	—	—	13,950	
		4h 00′ p. m.	35	1019	0,472	0,165	—	—	—	14,200	
	29. IV.	8h 00′ a. m.	285 (36)	1019	0,590	0,210	—	—	—	**13,700**	
	30. IV.	8h 00′ a. m.	380 (32)	1024	0,842	0,267	—	—	—	13,570	
65	1. V.	8h 00′ a. m.	270 (23)	1032	0,965	0,220	—	—	—	**13,500**	Wasserversuch mit 1,5 ccm Hypophysin subkutan, verläuft ohne Wasserretention.
		10h 00′ a. m.	44	1031	0,778	**0,342**	—	—	—	14,800	
		12h 00′ mittags	175	1012	0,302	**0,529**	—	—	—	14,370	
		2h 00′ p. m.	**830**	1003	0,032	0,266	—	—	—	13,520	
		4h 00′ p. m.	45	1015	0,202	0,091	—	—	—	13,750	
	2. V.	8h 00′ a. m.	135 (17)	1035	0,880	0,150	—	—	—	**13,400**	
	3. V.	8h 00′ a. m.	220 (18)	1008	1,037	0,190	—	—	—	13,370	

Versuch	Datum 1923	Zeit	Harnmenge (pro 2 Std.)	Spez. Gew.	Chlor in %	Chlor g pro 2 Std.	Serumeiweiß in %	Kochsalz Gesamtblut in %	Kochsalz Serum in %	Gewicht des Hundes in kg	Bemerkungen
66	4. V.	8^h 00′ a. m.	200 (17)	1045	1,152	0,192	8,80	0,657	0,727	13,500	Wasserversuch mit 2,0 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan. I. Blutentnahme vor der Hypophysininjektion und dem Eingießen des Wassers.
		10^h 00′ a. m.	36	1041	1,181	**0,425**	6,85	0,612	0,654	14,800	II. Blutentnahme.
		12^h 00′ mittags	60	1036	1,231	**0,739**	7,40	0,553	0,626	14,700	III. »
		2^h 00′ p. m.	400	1006	0,109	**0,438**	—	—	—	14,120	—
		4^h 00′ p. m.	480	1004	0,042	0,201	—	—	—	13,950	—
		6^h 00′ p. m.	118	1007	0,130	0,153	(10,50)	0,620	0,659	—	5^h 45′ p. m. IV. Blutentnahme.
	5. V.	8^h 00′ a. m.	—	—	—	—	8,71	0,616	0,701	13,400	V. Blutentnahme.
	6. V.	8^h 00′ a. m.	170 (14)	1030	0,461	0,065	—	—	—	—	—
67	7. V.	6^h 00′ a. m.	275 (25)	1033	0,533	0,133	9,14	0,631	0,703	13,450	Hypophysin ohne Wasserversuch. 6^h00′ a. m. kathetrisiert. 6^h 06′ a. m. I. Blutentnahme. 6^h 10′ a. m. 3,0 ccm Hypophysin Op. 98 subkutan. 6^h 12′ a. m. Hälfte des Futters.
		6^h 30′ a. m.	—	—	—	—	8,80	0,638	0,721	—	II. Blutentnahme.
		8^h 00′ a. m.	46	1030	0,994	**0,457**	9,80	0,608	0,698	—	8^h 10′ a. m. III. Blutentnahme.
		10^h 00′ a. m.	48	1033	0,828	**0,397**	9,14	0,606	0,705	—	10^h 50′ a. m. IV. Blutentnahme.
		12^h 00′ mittags	56	1018	0,274	0,153				13,510	
		2^h 00′ p. m.	76	—	0,230	0,175	—	—	—	—	—
		4^h 00′ p. m.	40	1025	0,403	0,161	8,00	0,596	0,670	13,800	3^h 30′ p. m. V. Blutentnahme.
	8. V.	8^h 00′ a. m.	365 (46)	1017	0,490	0,223	8,60	0,652	0,711	13,250	8^h 30′ a. m. VI. Blutentnahme.
	9. V.	8^h 00′ a. m.	350 (29)	1028	0,677	0,197	—	—	—	—	—

kundig. Daß aber diese Wirkungen Ursache der Nierenwirkungen sind, dafür besteht kein Anhaltspunkt. Auch die Bluteindickung in der letzten Phase der Hypophysinwirkung könnte eher zum Teil als Folge der eben abgelaufenen Diurese, wahrscheinlich aber auch als Folge anderer Drüsenfunktionen gelten, als für eine primäre Wirkung. Nach Brieger und Rawack besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen kochsalzarm und kochsalzreich genährten Versuchspersonen auch hinsichtlich der Wirkung des Hypophysins auf die Blutzusammensetzung. Eine Blutverdünnung mit gleichzeitiger Steigerung



Versuch 51. Versuch 52. Versuch 55. Versuch 56.

Kurve 7.

oder doch ohne entsprechende Verminderung des Blutkochsalzes soll besonders bei kochsalzreich genährten Personen erheblich sein und die Nierenfunktion bedingen, bei kochsalzfreier Kost ausbleiben. Als Hinweis auf solche Verhältnisse könnte vielleicht die anfängliche Senkung des Serumeiweißes bei unserem Versuch Nr. 52 gelten.

Um diese Frage zu prüfen, habe ich noch eine Versuchsreihe bei kochsalzreichem Futter ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengestellt. Die Versuchsanordnung war genau die der früheren Versuche. Die Versuchstiere von Tabelle 9 und 11 waren älter und schlechter genährt als das etwa 1 ½jährige Tier von Tabelle 10. Die Vorversuche Nr. 64 und 65 zeigen, daß sich das Versuchstier hinsichtlich der Tagesmenge im Kochsalzgleichgewicht be-

fand, das weder durch den Wasserversuch allein, noch durch den Wasserversuch mit Hypophysin gestört wurde. Die Steigerung der Kochsalzausscheidung in der ersten Phase der Wirkung verlief wie in den früheren Versuchen. Die Wasserdiurese war in Versuch Nr. 64 (Wasser allein) ausgesprochen gehemmt, infolge der kochsalzreichen Fütterung, so daß auch nach 24 Stunden noch eine Wasserretention blieb. Gleichzeitig gegebenes Hypophysin (Versuch Nr. 65) wirkt in der zweiten Phase ausgesprochen diuretisch und verhindert innerhalb der Tagesperiode die Wasserretention. Der Versuch Nr. 66 verlief durchaus entsprechend den Versuchen Nr. 51 und 55 bei kochsalzarmer Kost. Auch bei diesem sehr kochsalzreich gefütterten Tier sehen wir unter der Wirkung des Hypophysins und während des Verlaufs der stark vermehrten Kochsalzausscheidung im Harn nur eine erhebliche Senkung des Blutkochsalzes, keine Vermehrung, die auf eine primäre Gewebswirkung schließen ließe. Also auch unter diesen Bedingungen muß die Wirkung auf die Nierenfunktion als primär renal aufgefaßt werden. Durchaus entsprechend fiel auch der Versuch Nr. 67 ohne Wasserstoß aus. Nach den Angaben von Boenheim tritt unter der Wirkung des Hypophysenextraktes und anderer Präparate vor allem in den ersten 15—20 Minuten nach der Injektion eine Steigerung des Blutkochsalzes auf. Es wäre noch immer denkbar gewesen, diese Beobachtung in ursächlichen Zusammenhang mit der gesteigerten Kochsalzausscheidung zu bringen. Ich habe deshalb noch eine Blutuntersuchung 20 Minuten nach der Hypophysininjektion eingeschoben. Diese ergab allerdings eine kleine Steigerung sowohl des Gesamtblut- als des Serumkochsalzes, doch in so minimalem Betrage, daß sie nicht in der gewünschten Richtung zu verwerten ist, und sie macht schon nach $1\,^1/_2$ Stunden einer viel deutlicheren Kochsalzverminderung Platz, während die Steigerung der Harnchlorausscheidung noch in der vierten Stunde anhält.

Alle meine Versuche stimmen also darin überein, daß der vermehrten Kochsalzausscheidung im Harn eine Kochsalzverminderung im Blut entspricht, daß also kein Beleg dafür zu erbringen war, daß das Hypophysin primär Kochsalz in den Geweben mobilisiert und dadurch sekundär eine erhöhte Ausscheidung bedingt. Zugegeben, daß unter besonderen Bedingungen, wie bei den Nephritikern von Brieger und Rawack und den Patienten von Modrakowsky und Halter, Hypophysin primär eine Hyperchlorämie bewirkt, so wird dadurch die durch alle meine Versuche festgestellte Tatsache nicht abgeschwächt, daß das Hypophysin auch ohne diese primär extrarenale Wirkung seine Wirkung auf die Nierenfunktion ausübt, daß also

diese Nierenwirkung nicht wesentlich durch extrarenale Faktoren verursacht ist. Solche kämen nur als unterstützende Momente in Betracht. In dieser Hinsicht stehen meine Ergebnisse in völligem Einklang mit den Versuchen von Oehme (32), der eine rein renale Wirkung des Hypophysins annimmt und Quellungswirkungen ablehnt. — Die Befunde von Boenheim sind aber für die vorliegende Frage überhaupt ziemlich belanglos, da der Autor mit Hypophysenvorderlappenopton arbeitete. Meine Versuche stützen fernerhin die Auffassung von Bauer und Aschner, die mannigfaltige Drüsenwirkungen des Hypophysins, worunter auch die Nierenwirkung gehört, für primär ansehen, die sekundär nicht weniger erhebliche und verschiedenartige Wirkungen auf die Blutzusammensetzung bedingen. Sollten sich Wirkungen des Hypophysins auf die Wasser- und Kochsalzadsorption der Gewebskolloide nachweisen lassen, so kommen sie doch als Ursache der Nierenwirkung nicht in Betracht.

Überblickt man den Verlauf unserer Versuche Nr. 52 und 56, mit subkutaner Injektion sehr hoher Dosen von Hypophysin, dann ist es nicht erstaunlich, daß Hammet, Patton und Suitsu (20) bei der Behandlung von Patienten mit geringen Dosen von Hypophysentabletten per os keine nennenswerten Blutveränderungen gefunden haben.

Von wesentlichem Interesse ist auch der Vergleich der Kochsalzausschüttung im Harn durch Hypophysin bei gleichzeitigem Wasserversuch und ohne denselben. Obwohl in den letzteren Versuchen wesentlich höhere Dosen, in Versuch Nr. 56 sogar eine exzessiv hohe Dose entsprechend 6 ccm Handelshypophysin gegeben wurden, bleibt die Kochsalzsekretion dabei erheblich zurück (vgl. damit auch Versuch Nr. 46, Tabelle 1). Der Kochsalzverlust ist also wesentlich größer, wenn der Organismus reichlich Wasser zur Verfügung hat. Dieser Unterschied ist zu einem wesentlichen Teil auf die geringe Wasserausscheidung bei den Versuchen ohne Wasserstoß zurückzuführen, doch übersteigt in Versuch Nr. 51 (mit Wasser) auch die erreichte Konzentration die des Versuchs Nr. 52 (ohne Wasser), und nur bei den Versuchen mit Wasserstoß übersteigt die Konzentration des Harnkochsalzes die des Blutkochsalzes in der Regel, oft sogar wesentlich.

Vergegenwärtigt man sich die zur Zeit geläufige Theorie der Nierenfunktion, nach der die Glomeruli durch Ultrafiltration ein Plasma ohne Eiweiß liefern, die Harnkonzentration durch Rückresorption von Wasser und »Schwellensubstanzen« in den Kanälchen erreicht wird,

dann wird die beobachtete Hypophysinwirkung unter diesem Gesichtspunkt verständlicher. Kann man die Wirkungen des Hypophysins auf die Wasserdiurese, wie oben ausgeführt, im wesentlichen auf vasomotorische Einflüsse, damit im wesentlichen auf die Glomerulusfunktion zurückführen, so muß die Störung der Kochsalzretention durch Hypophysin als eine Störung der Rückresorption in den Kanälchen aufgefaßt werden. Auch der Zuckergehalt des Harns ist nach den interessanten Versuchen von Clark (12) durch die Rückresorption in den Kanälchen bestimmt, nicht durch eine Sekretion. Die Störung der Fähigkeit der Nieren, das Kochsalz zu retinieren, die in den Versuchen mit kochsalzfreier Fütterung am auffallendsten in Erscheinung tritt, wäre damit auf eine Störung der Permeabilität der Kanälchenwand für Kochsalz in der Richtung nach dem Blutgefäß durch das Hypophysin zurückgeführt, also auf eine Verhinderung der Rückresorption. Damit steht das andersartige Verhalten des Stickstoffes unter der Hypophysinwirkung in gutem Einklang: Der Stickstoff ist keine Schwellensubstanz, wird auch normalerweise nicht rückresorbiert. Er wird dementsprechend auch unter der Hypophysinwirkung nicht konzentriert.

Die Annahme, daß unter der Hypophysinwirkung das Nierenkanälchenepithel nicht imstande ist, Kochsalz zurückzuresorbieren, erinnert an die Annahme der Autoren, daß allgemein das Kochsalz durch das Hypophysin aus der Adsorption an die Gewebskolloide mobilisiert wird. Und wenn in der Literatur die Hypothese ausgesprochen ist, daß dieselbe Kolloidwirkung des Hypophysins die Nierenwirkung wie die Veränderung der Blutzusammensetzung hervorruft, so kann auch die Annahme einer verhinderten Kochsalzrückresorption zu einer ähnlichen einheitlichen Auffassung verschiedener Wirkungen des Hypophysins führen, die vorläufig noch dringend weiterer Klärung bedürfen.

Zusammenfassung.

1. Unabhängig von Tierart, Ernährung, Narkose und Art der Injektion wirkt das Hypophysin in zwei Phasen, einer ersten, diuresehemmenden, und einer zweiten, diuretischen. Von der Art der Beobachtung und Versuchsanordnung hängt es ab, welche Phase vorwiegend in Erscheinung tritt. Zur Deutung dieser Wirkung genügen vasomotorische Einflüsse innerhalb und außerhalb der Nieren.

2. Bei der bestimmten Versuchsanordnung, der subkutanen Injektion des Hypophysins in Verbindung mit kurz darauf folgendem

Wasserstoß, ist immer eine mehrstündige Diuresehemmung zu beobachten, sowohl bei kochsalzarmer als bei kochsalzreicher Kost. Nur bei einer die physiologischen Grenzen übersteigenden Kochsalzbelastung tritt eine diuretische Wirkung in den Vordergrund.

3. Unabhängig vom Nahrungskochsalz bewirkt das Hypophysin immer eine bedeutende Erhöhung der absoluten und prozentualen Kochsalzausscheidung, die gerade bei kochsalzfreier Kost am augenfälligsten ist, und die durch den Wasserstoß — vor Eintritt der Wasserdiurese — wesentlich verstärkt wird, die in auffälligem Gegensatz steht zu der fast absoluten Fähigkeit der unvergifteten Niere, den kochsalzfrei ernährten Organismus vor Kochsalzverlust zu schützen.

4. Der Diuresehemmung und Kochsalzausschüttung entspricht beim kochsalzarm wie beim kochsalzreich genährten Organismus eine Blutverdünnung und eine Verminderung des Blutkochsalzes. Die Wirkung des Hypophysins ist daher rein renal aufzufassen. Sie wird am besten erklärt durch eine Verhinderung der Rückresorption des Kochsalzes in den Nierenkanälchen, also durch den Verlust einer physiologischen Permeabilität; dabei bleibt dahingestellt, inwieweit an dieser Wirkung die Endigungen eines autonom nervösen Apparates mitbeteiligt sind.

Literatur.

1. Abel und Nagayama, Journ. of pharm. and exp. therap. 1920, Bd. 15, S. 347. — 2. Abel und Rouiller, Ebenda 1922, Bd. 20, S. 65. — 3. Bab, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1685. — 4. Bailey und Bremer, Endocrinology 1921, Bd. 5, S. 761. (Ber. d. ges. Physiol. 1922, Bd. 12, S. 114). — 5. Bauer und Aschner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 27, S. 202. — 6. Boenheim, Ebenda 1921, Bd. 12, S. 317. — 7. Brieger und Rawack, Med. Klinik 1921, S. 1485. — 8. Brown, W. Langdon, Proc. of the roy. soc. of med., sect. of therap. a. pharmacol. 1922, Bd. 15, Nr. 5, S. 1. — 9. Brunn, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25, S. 170. — 10. Derselbe, Zentralbl. f. innere Med. 1920, Jg. 41, II., S. 674. — 11. Camus und Roussy, Compt. rend. de la soc. de biol. 1920, Bd. 83, S. 1578. — 12. G. A. Clark, Journ. of physiol. 1922, Bd. 56, S. 201. — 13. Dale und Dudley, Journ. of pharm. and exp. therap. 1920, Bd. 18, S. 27, und Dudley, Ebenda 1923, Bd. 21, S. 103. — 14. Eisner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 120, S. 438, und Therapie d. Gegenwart 1916, S. 289. — 15. Falta, Newburgh und Nobel, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 72. — 16. E. Frank, Berliner klin. Wochenschr. 1916, S. 437. — 17. Frey und Kumpieß, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 2. — 18. Gorke, Arch. f. Verdauungskrankheiten 1920, Bd. 26, S. 365. — 19. Graul, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Hft. 37. — 20. Hammet, Patton und Suitsu, Amer. journ. of physiol. 1920, Bd. 51, S. 588. — 21. Houssay und Mitarbeiter, Compt. rend. de la soc. de biol. 1920, Bd. 83, S. 1248; 1921, Bd. 85, S. 681. — 22. Dieselben, Ebenda 1920,

Bd. 83, S. 1250. — 23. King und Stoland, Americ. journ. of physiol. 1913, Bd. 32, S. 405. — 24. von Konschegg und Schuster, Dtsch. med. Wochenschrift 1915, S. 1091. — 25. Kretschmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 423. — 26. Marnon, Endocrinology 1921, Bd. 5, S. 159; Ber. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 8, S. 63. — 27. E. Meyer und Meyer-Bisch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 137, S. 225. — 28. Nonnenbruch, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, S. 547. — 29. Modrakowsky und Halter, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1919, Bd. 20, S. 331. — 30. Oehme, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 127, S. 261. — 31. Derselbe, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1921, Bd. 89, S. 301. — 32. Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, Bd. 9, S. 251. — 33. Pentimalli, Sperimentale 1921, Bd. 75, S. 145. — 34. Pentimalli und Quercia, Ebenda 1912 (zit. nach 33). — 35. Priestley, Journ. of physiol. 1921, Bd. 55, S. 305. — 36. Rees, Americ. journ. of. physiol. 1920, Bd. 53, S. 43. — 37. Roca, Journ. of pharm. and exp. therap. 1921, Bd. 18, S. 1. — 38. Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 553. — 39. Rowntree, Amer. journ. of physiol. 1922, Bd. 59, S. 451. — 40. Thörner, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 280. — 41. Veil, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 91, S. 317; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 89, S. 189. — 42. van d. Velden, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2083. — 43. Weir, Larson und Rowntree, Ber. über d. ges. Physiol. 1922, Bd. 13, S. 312.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Medizinischen Klinik zu Frankfurt a. M.

Klinische Untersuchungen zur spezifischen Viskosität des Blutserums.

Von

Paul Spiro.

(Eingegangen am 20. VII. 1923.)

I.

Die recht umfangreiche Literatur, die sich im Anschluß an die Ausbildung der Viskosimetrie durch W. Ostwald, C. Hirsch und Beck, K. Kottmann, Determann, W. R. Heß u. a. bezüglich der Viskosität der Körperflüssigkeiten entwickelt hat, hat auch eine Reihe von Untersuchungen über die Viskosität des Blutserums und über deren pathologische Veränderungen entstehen lassen. Und da ist es nicht uninteressant, im historischen Rückblick zu beobachten, wie hier allmählich und nach mancherlei Irrwegen eine Gesetzmäßigkeit nach der anderen entdeckt worden ist, die eigentlich von vornherein zu suchen und zu finden gewesen wäre, wenn das Eindringen kolloidchemischer Wissenschaft mit dem Eindringen kolloidchemischer Methodik Schritt gehalten hätte.

Das Blutserum ist, kolloidchemisch betrachtet, in erster Linie ein hydrophiles Kolloid, bzw. am ehesten einem hydrophilen Kolloid vergleichbar.

Daraus folgt, daß dieselben Faktoren, die für die Viskosität von hydrophilen Kolloiden im allgemeinen gelten, auch für die Viskosität des Blutserums, und auch für ihre pathologischen Veränderungen maßgebend sein müssen.

Darnach muß die Viskosität des Blutserums in erster Linie von der Masse der darin gelösten Kolloide, d. h. von dem Eiweißgehalt abhängig sein.

Diese Gesetzmäßigkeit ist bei der Viskosimetrie des Blutserums auch zuerst festgestellt worden. Die Tatsache ihrer »Entdeckung«

bildet im wesentlichen den Inhalt aller jener Arbeiten über die Viskosität des Blutserums, die sich gegen das Ende des vorigen und den Anfang dieses Jahrhunderts über die medizinische Literatur ergossen haben; und sie findet ihren Ausdruck auch darin, daß noch vor wenigen Jahren ein Kenner des Blutes, wie Naegeli, in seinem Standardwerk über Blutkrankheiten und Blutdiagnostik die Erfahrungen der Wissenschaft bezüglich der Viskosität des Blutserums dahin zusammenfassen konnte: daß die Viskosität desselben »so gut wie ganz von der Eiweißkonzentration abhängig sei«, daß sie mit derselben steige und falle.

Des weiteren muß die Viskosität des Blutserums abhängig sein von der »Art« der gelösten Kolloide, kolloidchemisch gesprochen von dem Maße, in dem jedes einzelne Teilchen der dispersen Phase die Viskosität des dispergierenden Mediums beeinflußt, — von dem, was Naegeli und seine Schüler als den »Rη-Punkt« des Blutserums bezeichnet haben, wofür alsdann A. Ellinger und seine Schule den Begriff des »Viskositätsfaktors« aufgestellt haben, was später Deusch als »Viskositätsquotienten« bezeichnet wissen wollte, und wofür ich im folgenden in Anlehnung an den Begriff des spezifischen Gewichts den Terminus technicus der »spezifischen Viskosität« vorschlagen möchte. Diese spezifische Viskosität selbst aber muß wiederum von zwei Faktoren abhängig sein, einerseits von der chemischen Konstitution der darin enthaltenen Kolloide, andererseits von dem physikochemischen Zustand, speziell von dem Quellungszustand derselben.

Veränderungen der spezifischen Viskosität des Blutserums auf Grund von Veränderungen der chemischen Konstitution sind zuerst von Naegeli beobachtet worden. Naegeli fand, daß Lösungen der beiden verschiedenen Eiweißkörper des Blutserums, des Albumins und des Globulins bei annähernd gleicher Refraktion eine völlig verschiedene Viskosität aufweisen, daß nämlich das Globulin eine weit höhere spezifische Viskosität besitzt als das Albumin, und Naegelis Schüler Heyder und speziell F. Rohrer lehrten, daß, wie die Viskosität jeder Albumin-Globulinmischung, so auch die des Blutserums von dem Mischungsverhältnis der darin enthaltenen Albumine und Globuline abhängt.

Allerdings ist diese Tatsache von Naegeli und seinen Schülern einseitig bewertet und damit überwertet worden. Sie glaubten, daß, wenn jede Erhöhung des Globulingehaltes im Blutserum eine Erhöhung der spezifischen Viskosität hervorrufe, auch jede Erhöhung der spezifischen Viskosität auf einer entsprechenden Erhöhung des Globulingehalts beruhen müsse. Daß dies von vornherein unzulässig ist, liegt

auf der Hand; es ist auch schon von verschiedenen Seiten, so z. B. von Wanner darauf hingewiesen worden.

Eine derartige Überwertung war aber wohl nur deshalb möglich, und deshalb vielleicht auch recht naheliegend, weil über Veränderungen der Viskosität des Blutserums auf Grund von Veränderungen des Kolloidzustandes noch nichts bekannt war.

Erst A. Ellinger und vor allem sein Schüler S. M. Neuschlosz haben vor ungefähr zwei Jahren auf die Möglichkeit solcher Veränderungen des Quellungszustandes der Blutserumeiweißkörper und ihre Bedeutung für das Maß der spezifischen Viskosität des Blutserums hingewiesen, und haben damit zu den bisherigen rein chemischen Gesichtspunkten in der Betrachtung der spezifischen Viskosität des Blutserums neue physikalisch-chemische Gesichtspunkte gefügt.

A. Ellinger und seine Mitarbeiter, speziell Neuschlosz, konnten zeigen, daß durch Zusätze kleiner und kleinster Mengen von chemisch wohl charakterisierten Substanzen, z. B. den Diureticis der Purinreihe, Harnstoff usw., ferner von gewissen Schwermetallen, sowie von biologisch wichtigen, chemisch noch nicht aufgeklärten Stoffen, z. B. Bakteriengiften, Inkreten usw., die Viskosität des Blutserums in vitro in meßbarer Weise erhöht und erniedrigt werden kann; und A. Ellinger und seine Schüler haben diese Veränderungen der Viskosität mit Veränderungen des Wasserbindungsvermögens der Blutserumeiweißkörper in Beziehung gebracht und solche zur Klärung pathologischer und pharmakologischer Fragen herangezogen.

II.

So sind wir heute über die theoretischen Möglichkeiten von Veränderungen der spezifischen Viskosität des Blutserums recht gut orientiert; über das praktische Vorkommen derselben aber wissen wir noch recht wenig.

Zwar sind im Anschluß an die Arbeiten von Naegeli einerseits, Ellinger andererseits eine Reihe auch von klinischen Untersuchungen zum Problem der spezifischen Viskosität des Blutserums entstanden. So haben Alder und später Peters die spezifische Viskosität beim Normalen einerseits, bei prognostisch günstiger und ungünstiger Tuberkulose andererseits untersucht, so Rohrer bei Blutkrankheiten, Löbner bei benignen und malignen Tumoren, Frenkel-Tissot vor und nach Aufenthalt im Hochgebirge, Neuschlosz zusammen mit Hellwig bei Hypofunktion und Hyperfunktion der Thyreoidea, Fodor und Fischer beim Formenkreis des Oedems.

Aber alle diese Arbeiten sind begrenzten Kapiteln der speziellen Pathologie gewidmet, finden darin ihre spezielle Bedeutung, aber auch Begrenzung. Eine umfassende Darstellung und Zusammenstellung der »Klinik« der spezifischen Viskosität fehlt bisher. Einen Versuch zu einer solchen Zusammenfassung habe ich nun in den folgenden Untersuchungen in Angriff genommen.

III.

Über die Methodik dieser Untersuchungen über die spezifische Viskosität (sp. V.) des Blutserums sei folgendes gesagt:

Die untersuchten Sera wurden durch Punktion der Vena mediana cubiti gewonnen.

Die Punktion wurde stets morgens am nüchternen Patienten vorgenommen, um Veränderungen der sp. V. des Blutserums durch mit der Nahrung aufgenommene körperfremde Kolloide auszuschalten.

Das gewonnene Blut, meist etwa 10—12 ccm, wurde einen Tag im Eisschrank aufbewahrt, dann etwa 10 Minuten zentrifugiert, das Serum abgegossen und letzteres wieder etwa 10 Minuten zentrifugiert. In dem so erhaltenen Serum wurden zuerst mittels eines Ostwaldschen Viskosimeters die Viskosität, hernach im Pulfrichschen Eintauchrefraktometer die Refraktion bestimmt; dann wurde aus dem erhaltenen Brechungsindex (R.) nach der von Reiß angegebenen Tabelle der Eiweißgehalt (E.) bestimmt, und für die so bestimmte Eiweißkonzentration in der Naegelischen Tabelle die dazu gehörige Normalviskosität (η_0) gesucht, und schließlich wurde die sp. V. bestimmt, indem der gefundene Viskositätswert (η) durch den Naegelischen Normalwert η_0 dividiert wurde.

Schließlich wurde mittels der von Rohrer angegebenen Tabelle bestimmt, welcher Albumin-Globulin-Index oder Eiweißquotient — nach Rohrer! — den gefundenen Werten für Brechung und innere Reibung entsprechen würde.

So erklären sich die Spalten der folgenden Tabelle von selbst.

R = Brechung,
E = dazugehöriger Eiweißgehalt (nach Reiß),
η_0 = dazugehörige Normalviskosität (nach Naegeli),
η = gefundene Viskosität,
sp. V. = spezifische Viskosität,
Gg. = entsprechender Globulingehalt in % (nach Rohrer).

Zu dieser Methodik möchte ich bemerken: auf die von A. Ellinger neuerdings hervorgehobene Möglichkeit, daß besondere Substanzen im Blutserum, die eventuell die chemische Konstitution der Blutserumkolloide verändern, so, wie andere physikalische Eigenschaften auch den Brechungsindex des Blutserums beeinflussen könnten, sowie auf die hierzu aus dem Ellingerschen Institut beigebrachten Befunde, z. B. von Freund, konnte im Folgenden noch keine Rücksicht ge-

nommen werden; einerseits, weil diese Befunde erst veröffentlicht wurden, als die vorliegenden Untersuchungen bereits im Gange waren und auch jetzt noch recht spärlich vorliegen, andererseits, weil die von Nägeli angegebenen physiologischen Werte der sp. V. durch Refraktometrie gewonnen wurden, und weil auch die meisten Autoren, die pathologische Veränderungen der sp.. V. untersuchten, sich dabei des Refraktometers bedienten.

Immerhin wurde überall dort der Eiweißgehalt nicht durch Refraktion, sondern durch Mikrokjeldahl bestimmt, wo nach den bekannten Untersuchungen von Reiß der Brechungsindex dem Eiweißgehalt nicht entspricht, z. B. bei Urämie.

1. Normalfälle.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
1	54,4	7,07	1,617	1,56	0,965	22	—
2	64,3	9,19	1,862	1,78	0,955	22	—
3	57,1	7,65	1,680	1,63	0,97	24	—
4	60,0	8,28	1,754	1,74	0,99	32	—
5	58,4	7,93	1,71	1,66	0,97	28	—
6	59,0	8,06	1,725	1,67	0,97	28	—
7	57,5	7,74	1,69	1,63	0,975	22	—
8	61,0	8,49	1,78	1,76	0,99	32	—
9	57,9	7,82	1,70	1,69	0,99	30	—
10	59,4	8 15	1,738	1,68	0,97	23	—

2. Lokale Prozesse.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
12	56,1	7,43	1,653	1,62	0,98	27	Cystitis.
13	57,2	7,67	1,680	1,64	0,975	30	»
14	56,9	7,61	1,670	1,65	0,99	27	»
15	59,7	8,21	1,745	1,68	0,96	22	Cystopyelitis.
16	47,8	5,64	1,475	1,48	1,00	30	»
17	63,6	9,04	1,845	1,83	0,99	24	Pleuritis sicca.
18	56,8	7,58	1,670	1,63	0,975	31	» »
19	67,6	9,90	1,950	2,20	**1,13**	60	Chronische eitrige Bronchitis.
20	62,3	8,77	1,812	1,75	0,96	24	Cholecystitis.
21	57,8	7,80	1,695	1,655	0,975	24	»
22	60,7	8,43	1,771	1,77	1,00	37	Ischias neuritica.
23	63,6	9,04	1,845	1,83	0,99	31	Chronische Osteoarthritis.
24	62,5	8,81	1,815	1,79	0,985	30	Chorea minor.
25	57,0	7,63	1,675	1,65	0,985	29	Chronische Polyarthritis.

3. Akute fieberhafte Allgemeinerkrankungen.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
26	58,0	7,85	1,70	1,79	**1,05**	50	Grippe.
27	63,7	9,07	1,85	1,955	**1,055**	48	»
28	64,9	9,32	1,88	1,91	**1,015**	37	Akute Polyarthritis.
29	60,2	8,32	1,76	1,99	**1,13**	72	Septisches Rheumatoid
30	55,1	7,22	1,632	1,66	**1,02**	40	» »
31	60,9	8,47	1,775	2,00	**1,13**	67	Periarthritis destruens mit hochgradiger Kachexie.
32	62,5	8,81	1,82	1,91	**1,05**	48	Typhusverdacht.
33	62,0	8,70	1,805	1,84	**1,02**	42	Scarlatina.
34	60,8	8,45	1,774	1,85	**1,04**	48	»
35	59,2	8,10	1,732	1,79	**1,035**	43	Scharlachsepsis.
36	61,6	8,62	1,795	1,91	**1,065**	52	Akute Sommerdiarrhoe.
37	69,0	etwa 10,2	1,982	2,10	**1,06**	—	Akute eitrige Cholecystitis.

4. Fibröse Tuberkulose.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
38	64,0	9,13	1,855	1,85	1,00	32	—
39	62,5	8,81	1,820	1,835	1,01	36	—
40	53,1	6,79	1,590	1,54	0,97	22	—
41	66,5	9,67	1,92	1,87	0,97	20	—

5. Exsudative Tuberkulose.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
42	48,0	5,68	1,48	1,52	**1,03**	58	—
43	60,0	8,28	1,75	1,91	**1,09**	60	—
44	63,1	8,95	1,83	1,995	**1,09**	58	—
45	65,0	9,35	1,882	2,12	**1,13**	64	—

6. Lues latens.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
46	57,8	7,59	1,67	1,63	0,97	27	—
47	57,8	7,59	1,67	1,655	0,99	24	—
48	60,7	8,42	1,77.	1,77	1,00	37	—
49	52,6	6,68	1,58	1,54	0,975	25	—

7. Gummöse Lues.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
50	53,8	6,94	1,605	1,76	1,10	68	—

8. Tumoren.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
51	57,8	7,80	1,695	1,73	**1,02**	40	Sarkom des Beckens.
52	57,8	7,80	1,695	1,68	0,99	31	Hypernephrom.
53	64,4	9,22	1,865	2,14	**1,15**	70	Lymphogranulomatose.

9. Blutkrankheiten.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
54	63,8	9,09	1,85	1,85	1,00	33	Morbus Banti.
55	50,9	6,31	1,541	1,49	0,97	20	Perniziöse Anämie.

10. Spastische Prozesse.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
56	61,75	8,45	1,774	1,81	**1,02**	36	Asthma bronchiale mit eitriger Bronchitis.
57	60,4	8,36	1,763	1,70	0,96	23	Hyperglobuläre Hypertonie.
58	54,3	7,04	1,615	1,59	0,985	29	Coronarspasmen.
59	60,9	8,47	1,77	1,83	**1,03**	42	Essentielle Hypertonie.
60	60,5	8,38	1,765	1,72	0,975	27	» »
61	59,7	8,21	1,745	1,71	0,98	27	» »
62	57,4	7,71	1,685	1,645	0,975	27	» »
63	—	7,62	1,674	1,66	0,99	—	» »
64	—	6,82	1,592	1,585	0,99	—	» »

11. Innersekretorische Störungen.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
65	64,9	9,32	1,88	1,84	0,98	28	Osteomalacie.
66	63,6	9,04	1,845	1,77	0,96	27	Basedowider Typus.
67	59,5	8,17	1,74	1,66	0,95	20	» »
68	60,2	8,32	1,755	1,69	0,965	22	» »
69	59,2	8,10	1,73	1,71	0,99	31	» »
70	56,2	7,45	1,655	1,61	0,97	24	» »
71	51,0	6,33	1,543	1,59	**1,03**	47	Morbus Basedow.
72	58,9	8,04	1,725	1,77	**1,03**	42	» »
	58,9	8,04	1,725	1,77	**1,03**	42	Hypophysäre Kachexie.
73	63,5	9,02	1,843	1,855	1,005	36	Hypophysäre Dystrophia adiposogenitalis.
74	61,55	8,60	1,79	1,92	1,08	53	Parathyreoprive Tetanie.

12. Nierenkrankheiten.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
75	58,0	7,84	1,699	1,675	0,975	28	Akute luische Nephrose.
76	48,0	5,68	1,480	1,50	1,01	39	Akute Glomerulonephritis.
77	45,4	5,11	1,437	1,45	1,01	40	» »
78	60,0	8,28	1,755	1,80	**1,025**	42	Subakute Glomerulonephritis.
79	50,0	6,12	1,522	1,680	**1,10**	75	Chronische Glomerulonephritis.
80	58,7	7,99	1,720	1,78	**1,035**	45	» »
81	—	8,40	1,770	1,96	**1,11**	64	Subchronische Glomerulonephritis.
82	—	9,90	1,95	2,78	**1,375**	>100	Derselbe, 24 Stunden ante exitum, in totaler Urämie und Anurie.
83	53,6	6,89	1,60	1,676	**1,045**	51	Chronische Glomerulonephritis.
84	61,0	8,49	1,78	1,745	0,98	29	» »
85	64,2	9,97	1,865	1,965	**1,05**	46	Primäre Schrumpfniere.
86	54,6	7,11	1,621	1,71	**1,055**	59	» »
87	60,8	8,45	1,774	1,88	**1,06**	51	» »
88	58,9	8,04	1,725	1,70	0,99	28	Sekundäre Schrumpfniere.
89	64,0	9,13	1,86	1,89	1,015	38	» »
90	53,6	6,89	1,60	1,62	1,01	37	» »

13. Erkrankungen des Herzens.

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
91	63,3	8,98	1,838	2,01	**1,09**	58	Arrhythmia absoluta bei hochgradiger allgemeiner Arteriosklerose.
92	56,8	7,58	1,67	1,77	**1,06**	51	Pancarditis.
93	57,4	7,71	1,685	1,77	**1,05**	49	Arrhythmia absoluta.
94	59,7	8,21	1,745	1,85	**1,06**	51	» »
95	59,4	8,15	1,738	1,835	**1,055**	50	» »
96	42,8	4,55	1,40	1,66	**1,185**	>100	Endocarditis lenta.
97	55,2	7,24	1,634	1,67	1,02	40	Allgemeine Arteriolosklerose.
98	58,2	7,89	1,707	1,70	0,995	22	Insuffizienz der Vv. sintralis.

14. Paroxysmales pararenales Ödem.

(Nephritis sine albuminuria?)

Nr.	R	E	η_0	η	Sp. V.	Gg in %	Diagnose
99	42,4	4,46	etwa 1,40	1,53	**1,09**	etwa 90	Kurz nach der Aufnahme im Krankenhaus.
100	40,8	4,11	» 1,37	1,43	**1,045**	» 80	Derselbe, im Ausschwemmen der Ödeme.
101	45,4	5,11	» 1,43	1,46	1,015	53	Derselbe, kurz vor der Entlassung.

Drücken wir diese tabellarischen Feststellungen in Worten aus, so können wir sagen:

Die spezifische Viskosität des Blutserums liegt mit großer Konstanz zwischen 0,95 und 1,00.

D. h. das Mittelmaß aus den von mir untersuchten Normalwerten liegt etwas tiefer, als es den von Naegeli angegebenen Tabellen zur Viskosität des Normalserums entspricht.

Dies kann wohl darauf zurückgeführt werden, daß Naegeli und Rohrer mit dem Heßschen Viskosimeter arbeiteten, das, wie z. B. Alder, der auch damit gearbeitet hat, bemerkt, Fehlergrenzen bis zu 5% (!) zuläßt, dass ich aber mich des Ostwaldschen Viskosimeters bediente — dies ist aber übrigens für die vorliegenden vergleichenden Untersuchungen vollkommen gleichgültig.

Solche Normalwerte der spezifischen Viskosität fanden sich bei allen rein lokalen und auch lokal entzündlichen Prozessen, die nicht mit sehr ausgiebiger Gewebsdestruktion einhergingen, ferner bei allen, auf psychischen, nervösen und angioneurotischen Vorgängen beruhenden Erkrankungen.

Dem gegenüber kommt es zu abnormen Erhöhungen der spezifischen Viskosität bei den akuten Infektionskrankheiten, bei schwerer Tuberkulose — ebenso bei der schweren Lues, — ferner beim Morbus Basedow, bei der parathyreopriven Tetanie, bei der hypophysiopriven Kachexie, bei der Inanitionskachexie, ferner bei schweren Störungen des Gesamtorganismus durch Insuffizienz der Nieren oder des Herzens.

Abnorme Erniedrigungen der spezifischen Viskosität scheinen überhaupt nicht vorzukommen.

IV.

Soweit mein Material.

Ich hoffe nun zwar, daß dies Material in der Berücksichtigung möglichst vieler Krankheiten und Krankheitsgruppen auf eine gewisse Vollständigkeit Anspruch machen darf, bin mir aber wohl bewußt, daß es in der Untersuchung einzelner Krankheitsbilder noch mancher Ergänzung und Bestätigung bedarf.

Um so mehr halte ich es für wesentlich, daß die hier wiedergegebenen Befunde vollauf mit den bereits vorliegenden, aber vereinzelten Befunden anderer Autoren übereinstimmen:

Die Tatsache einer Erhöhung der spezifischen Viskosität bei Infektionskrankheiten wird von Alder und von Wanner erwähnt.

Der — klinisch wohl besonders interessante — Befund einer regelmäßig normalen spezifischen Viskosität bei der »gutartigen« Tuberkulose, einer regelmäßig erhöhten spezifischen Viskosität bei der »bösartigen« Tuberkulose wird durch die Untersuchungen von Alder an sehr ausgedehntem Material in imposantester Form und ebenso neuerdings von Peters bestätigt.

Eine Erhöhung der spezifischen Viskosität bei akuten und chronischen Nephritiden resultiert auch aus den, nicht sehr umfangreichen, aber sehr genauen Untersuchungen von Fodor und Fischer.

Daß es bei Tumoren zu einer Erhöhung der spezifischen Viskosität kommen kann, aber nicht immer kommen muß, bestätigen Untersuchungen von Rohrer und von Charlotte Löbner.

Was aber den Befund einer erhöhten spezifischen Viskosität bei gewissen innersekretorischen Störungen anbelangt, so möchte ich da auf die einzige Arbeit eingehen, deren Ergebnisse sich mit den hier vorliegenden Ergebnissen scheinbar, aber auch nur scheinbar, nicht in Übereinstimmung bringen lassen, nämlich auf die ebenfalls aus dem Ellingerschen Institut hervorgegangene Arbeit von Hellwig und Neuschloß »zur funktionellen Schilddrüsendiagnostik«.

Hellwig und Neuschloß fanden, daß es bei verminderter Funktion der Schilddrüse zu einer abnormen Erhöhung der spezifischen Viskosität oder, wie sie es nennen, des Viskositätsfaktors des Blutserums kommt, hingegen bei vermehrter Schilddrüsenfunktion, als deren Prototyp sie den Morbus Basedow betrachten, zu einer abnormen Erniedrigung der spezifischen Viskosität; während ich hier bei basedowiden Typen, den »B-Typen« von Walter Jänsch eine normale und bei Morbus Basedow selbst eine leicht erhöhte spezifische Viskosität fand. Die Differenz liegt nur in der Methodik, und zwar bei der Bestimmung der Normalwerte: während ich die von Naegeli auf Grund von refraktometrischen Eiweißuntersuchungen festgelegten Normalwerte benutzte, benutzten Hellwig und Neuschloß Standardwerte, die sie selbst auf Grund von Mikrokjeldahlbestimmungen aufgestellt hatten, und die — und dies ist das wesentliche! — sämtlich wesentlich höher, bis zu 10% höher liegen als die Naegelischen Normalwerte. Wenn man aber die von Hellwig und Neuschloß an untersuchten Basedowseren gefundenen Viskositätswerte auf die Naegelischen Normalwerte bezieht, so erhält man durchweg spezifische Viskositätswerte, die zwischen 0,95 und 1,05, also sämtlich innerhalb oder ein wenig oberhalb der Norm liegen.

Im übrigen stimmen die von mir erhobenen Befunde einer geringen Erhöhung der spezifischen Viskosität des Blutserums bei

Morbus Basedow sehr wohl dazu, daß sowohl Deusch, mit refraktometrischer Methodik, als auch Ellinger und Neuschloß selbst, mittels Mikrokjeldahl, nach Thyreoidinverabreichung beim Normalmenschen eine Erhöhung, nicht eine Erniedrigung der spezifischen Viskosität gefunden haben.

Und in diesem Zusammenhang kann ich schließlich darauf hinweisen, daß die von mir gewonnenen Ergebnisse nicht nur mit den Befunden der Kliniker, sondern ebenso mit den Forderungen der Theoretiker in vollem Übereinklang stehen.

Hier sind die eingehenden Untersuchungen von Ellinger und seinen Schülern zu erwähnen: wenn darnach Ellinger eine Erhöhung der Viskosität des Blutserums in vitro nach Zusatz von Bakterientoxinen, von Schwermetallen und von Inkreten fand, so fand ich hier in ganz entsprechender Weise eine Erhöhung der spezifischen Viskosität bei Infektionskrankheiten und bei innersekretorischen Erkrankungen; und wenn Ellinger darin eine Erniedrigung der Viskosität nach Zusatz von Diureticis der Purinreihe, also nach Zusatz von Substanzen, die die Nierenfunktion abnorm steigern, fand, so steht dies in einer gewissen Parallele dazu, daß ich hier eine abnorme Erhöhung der spezifischen Viskosität bei akuten und chronischen Nephritiden fand.

V.

So decken sich die von mir erhobenen speziell-pathologischen Befunde vollauf und durchweg mit den Ergebnissen, die aus den speziell-pathologischen Untersuchungen anderer, älterer Autoren resultieren.

Wenn aber alle bisherigen Untersuchungen von speziell-pathologischen Gesichtspunkten ausgingen und an einem speziellen, ausgewählten Material arbeitend auch nur zu speziell-pathologischen Resultaten gelangten, während ich hier versucht habe, von allen speziell-pathologischen Gesichtspunkten einstweilen abzusehen, vielmehr soweit als möglich die gesamte Pathologie in den Kreis meiner Untersuchungen zu ziehen, um so vielleicht zur Erkenntnis einer allgemein pathologischen Gesetzmäßigkeit zu gelangen, — so glaube ich nun auch auf die Erkenntnis einer allgemein pathologischen Gesetzmäßigkeit hinweisen zu können:

Die Krankeiten, bei denen ich eine abnorme Veränderung, d. h. eine abnorme Erhöhung der spezifischen Viskosität fand, sind einerseits die akuten Infektionskrankheiten, die exsudative Tuberkulose, die gummöse Lues, der Morbus Basedow, die Tetanie, die verschiedenen Formen der Kachexie, andererseits diejenigen Erkrankungen,

bei denen es zu einer chronischen Insuffizienz der Nieren kommt; das sind durchweg solche Krankheiten, und sind nur solche Krankheiten, bei denen im Organismus ein erhöhter Gewebszerfall einsetzt. Für die akuten Infektionskrankheiten die exsudative Tuberkulose, die gummöse Lues, ebenso den Morbus Basedow, die Tetanie ist es längst bekannt und bewiesen, für die Kachexie liegt es im Krankheitsbegriff selbst, für verschiedene Formen der doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten aber ist es neuerdings durch eine Reihe von Untersuchungen, vor allem von Kollert und Starlinger, zum mindesten äußerst wahrscheinlich gemacht, wenn nicht geradezu bewiesen.

So daß man wohl sagen darf, dass sich eine Erhöhung der spezifischen Viskosität dort findet, wo ein erhöhter Gewebszerfall vorliegt.

VI.

Und in diesem theoretischen Resultat scheint mir nun auch die praktische Bedeutung der vorliegenden Untersuchungen beschlossen zu sein:

Die Erhöhung der spezifischen Viskosität ist nicht, wie man bisher im allgemeinen geglaubt hat, ein spezifisches Charakteristikum spezieller Prozesse, sondern ist ein regelmäßiger gesetzmäßiger Ausdruck einer gleichmäßigen Veränderung im Organismus, des erhöhten Gewebszerfalls.

Wo ein erhöhter Gewebszerfall einsetzt, dort kommt es zur Erhöhung der spezifischen Viskosität des Blutserums; aber auch umgekehrt und dies ist wohl die praktische Formulierung: wo eine Erhöhung der spezifischen Viskosität des Blutserums gefunden wird, dort darf auf eine Erhöhung des Gewebszerfalls geschlossen werden.

Und so möchte ich denn das Endergebnis meiner Untersuchungen in den folgenden Sätzen zusammenfassen:

Die spezifische Viskosität des Blutserums ist im allgemeinen eine außerordentlich konstante Größe.

Eine abnorme Erniedrigung derselben scheint überhaupt nicht vorzukommen.

Eine abnorme Erhöhung findet sich bei allen Prozessen, die mit einem erhöhten Gewebszerfall einhergehen.

Literatur.

Alder, Deutsch. Archiv für klinische Medizin 1918, Bd. 126. — Derselbe, Zeitschrift für Tuberkulose 1920, Bd. 31. — Berger, Zeitschrift für die ges. experimentelle Medizin 1922. — Deusch, Klinische Wochenschrift 1923, Heft 2.

— Ellinger, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1922. — Ellinger und Heymann, Archiv für exp. Path. u. Pharmakologie Bd. 90. — Ellinger, Heymann und Klein, Archiv für exp. Path. u. Pharmak. Bd. 91. — Ellinger und Neuschlosz, Biochemische Zeitschrift Bd. 127, Heft 1/6. — Dieselben, Verhandl. d. Dtsch. Pharmak. Gesellsch. 1921. — Frenkel-Tissot, Schweizerische Med. Wochenschrift 1922, Heft 24. — Fodor und Fischer, Zeitschrift für die ger. experim. Medizin 1922. — Freund, Verhandl. des Kongresses für innere Medizin 1922. — Hellwig und Neuschlosz, Klinische Wochenschr. 1922, Heft 40. — Heyder, I.-D. Tübingen 1915. — Kollert und Starlinger, Zeitschrift für die ger. exp. Medizin 1923. — Löbner, Deutsch. Archiv für klin. Medizin 1918, Bd. 127. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. — Derselbe, Verhandl. des Kongress. für innere Medizin 1913. Peters, Zeitschrift für Tuberkulose 1922, Bd. 35. — Reiß, Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilk. 1913, Bd. 10. — Rohrer, Deutsch. Archiv für klinische Medizin 1916, Bd. 121. — Derselbe, Schweiz. Medizin. Wochenschr., 1921, Heft 22 und 32. — Wanner, Ebenda Heft 32.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über das Verhalten des Chinolins im Tierkörper.

Von

Dr. phil. **B. Scheunemann,**

Assistent am Pharmakologischen Institut.

(Eingegangen am 7. VII. 1923.)

In seiner gleichnamigen Arbeit wies Fühner[1]) im Jahre 1906 darauf hin, daß sich nach Chinolingaben im Harn von Kaninchen außer dem von ihm aufgefundenen und dargestellten 5,6-Chinolin-Chinon bzw. -Hydrochinon noch mindestens drei weitere Umwandlungsprodukte des Chinolins finden. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Fühner unternahm ich die Untersuchung des Chinolinharnes in dieser Richtung. Zunächst hätte es nahe gelegen, sich der Erforschung des durch Brieger[2]) festgestellten, aber nicht näher untersuchten roten Farbstoffes zuzuwenden. Brieger gibt an, daß sich aus dem Harn mit Chinolin behandelter Patienten nach dem Kochen mit Salzsäure durch Äther ein prachtvoller roter Farbstoff ausschütteln läßt, der durch Benzol und Eisessig von den übrigen Harnfarbstoffen getrennt werden kann, aber keine Neigung zur Kristallisation zeigt. Nun konnte ich zwar aus dem Harn von Kaninchen nach innerlicher Verabreichung von 0,25—0,5 g weinsaurem Chinolin pro die einen solchen Farbstoff nach unten beschriebener Methode darstellen. Es zeigte sich jedoch leider, daß dieser Farbstoff nur in den ersten 2—3 Tagen der Versuchsdauer gebildet wird, danach verschwindet er wieder. Zur Erlangung analysierbarer Mengen dieses Körpers wäre also eine größere Anzahl von Versuchstieren und

1) H. Fühner, Dieses Archiv 1906, Bd. 55, S. 27.
2) L. Brieger, Zeitschr. f. klin. Med. 1882, Bd. 4, S. 296.

wöchentlich zweimal ein Wechsel derselben notwendig gewesen. Da mir derartige Mittel nicht zur Verfügung standen, mußte vorläufig auf ein Weiterarbeiten in dieser Richtung verzichtet werden. Das Wiederverschwinden[1]) und die geringe darstellbare Menge des Farbstoffes dürfte jedoch die Meinung nicht unberechtigt erscheinen lassen, daß es sich nur um ein weniger wichtiges Zwischenprodukt bei der Umwandlung des Chinolins handelt, falls es überhaupt ein Chinolinderivat ist.

R. Cohn[2]) zeigte, daß der Organismus des Kaninchens bzw. des Hundes verschiedene Methylchinoline vollständig verbrennen kann, jedoch ist ein derartiges Verhalten für das reine Chinolin nach dem, was über das Verhalten anderer Chinolinderivate im Organismus bisher bekannt ist, recht unwahrscheinlich. So konnte z. B. C. Brahm[3]) nachweisen, das Chinosol (= o-Oxychinolinsulfat-Kaliumsulfat) als o-Oxychinolin-Glycuronsäure ausgeschieden wird; andererseits führte F. Rost[4]) an, daß das o-Oxychinolin sich mit Schwefelsäure paart. Es erfolgt also scheinbar keine weitere Oxydation des o-Oxychinolins, trotzdem eine solche nach den bis jetzt bekannten Gesetzmäßigkeiten über das Verhalten aromatischer Verbindungen im Organismus sehr wohl möglich wäre; denn entweder müßte nach Klingenberg[5]) in Bestätigung der Nöltingschen Regel der oxydierende Sauerstoff im Organismus in Parastellung zur bereits vorhandenen Hydroxylgruppe angreifen, also ein 5,8-Dioxychinolin entstehen, oder in Analogie zum Verhalten des o-Oxychinolins in vitro 2,8-Dioxychinolin gebildet werden, da Diamant[6]) durch die Kalischmelze aus o-Oxychinolin 2,8-Dioxychinolin erhielt. Jedoch wird das o-Oxychinolin durch die Paarung mit Schwefelsäure bzw. Glykuronsäure gegenüber den Angriffen des Organismus offenbar so resistent, daß eine derartige Oxydation unterbleibt.

Als weiteres Chinolinderivat sei das Atophan (2-Phenyl-Cinchoninsäure) erwähnt. Dieses wird nach Skorczewski[7]) im Körper in Orthostellung oxydiert:

---

1) W. Skorczewski und J. Sohn geben ein ähnliches Wiederverschwinden einer Farbreaktion im Harn nach längerer Darreichung von Atophan an. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 16.

2) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1895, Bd. 20, S. 210.

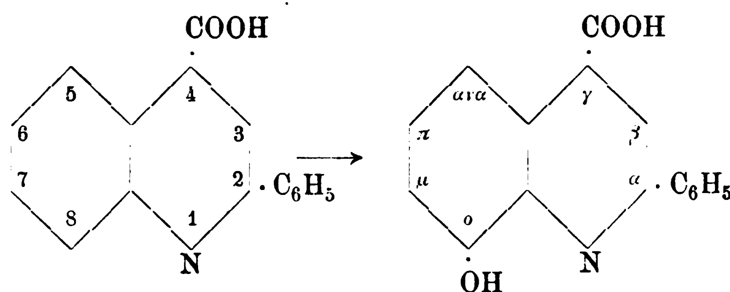
3) C. Brahm, Ebenda 1899, Bd. 28, S. 439.

4) E. Rost, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1899, Bd. 15, S. 288.

5) K. Klingenberg, Dissertation Rostock 1891.

6) J. Diamant, Monatshefte f. Chemie 1895, Bd. 16, S. 761.

7) W. Skorczewski, a. a. O.



Weiterhin gibt aber Dohrn[1]) an, aus Atophanharn eine Oxy-Pyridin-Karbonsäure isoliert und durch Elementaranalyse identifiziert zu haben. Er hat damit also gezeigt, daß eine partielle Sprengung des Chinolinringes stattfinden kann, und zwar des in ihm enthaltenen Benzolringes. Dies steht in Parallele zum Verhalten des Atophans in vitro, denn R. Boehm[2]) erhielt durch Oxydation des Atophans mit Kaliumpermanganat 2-Phenyl-4, 5, 6-Pyridin-Trikarbonsäure.

Somit gewinnt die von J. Donath[3]) geäußerte Vermutung, daß das Chinolin im Organismus zu einer Pyridin-Karbonsäure oxydiert wird, erhöhte Wahrscheinlichkeit.

Aus dem Gesagten ergab sich für die vorliegende Arbeit als Ziel, festzustellen, ob sich aus dem Harn von Kaninchen nach Verabreichung von Chinolin außer dem früher beschriebenen Dioxyprodukt noch weitere Monoxy- bzw. Dioxychinoline sowie etwa Pyridin-Carbonsäuren isolieren lassen.

Die Behandlung der Versuchstiere (Kaninchen) war wieder genau so wie in der oben genannten Arbeit Fühners beschrieben worden ist. Der Harn wurde wieder mit Salzsäure stark sauer gemacht und auf dem Wasserbade auf etwa die Hälfte eingedampft. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde 6—7mal mit möglichst großen Mengen Äther ausgeschüttelt, vom mehrmals mit Sodalösung gewaschenen Ätherauszug der Äther abdestilliert und der Destillationsrückstand bei Zimmertemperatur im Vakuum getrocknet. Der Rückstand zeigte hiernach die Konsistenz einer dicken Paste und braune Farbe, er wurde mit Benzol[4]) aufgenommen. Hierbei ungelöst bleibende kleine,

1) M. Dohrn, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43, S. 240; Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 74, S. 462.

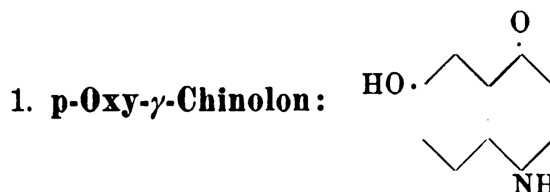
2) R. Boehm, Chem. Berichte 1915, Bd. 48, S. 1570.

3) J. Donath, Ebenda 1881, Bd. 14, S. 178 und 1769.

4) Schüttelt man die Benzollösung wiederholt mit verdünnter Natronlauge aus, so läßt sich aus dem schön rotgefärbten Benzol der von Brieger a. a. O. beschriebene Farbstoff isolieren.

prismatische Kristalle wurden abfiltriert und durch wiederholtes Umkristallisieren aus heißem Amylalkohol und Behandeln mit Tierkohle gereinigt.

1. p-Oxy-γ-Chinolon:



Diese so erhaltene Substanz schmilzt bei 259° C (unkorr.) unter Zersetzung und teilweiser Sublimation der unzersetzten Substanz. Sie ist unzersetzt löslich in Alkalien — nicht in Sodalösung — und fällt nach Ansäuern der Lösung oder durch Einleiten von CO_2 wieder aus. In Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Essigäther, Xylol und Toluol ist sie kaum löslich, leichter in Azeton und läßt sich mit Amyl- oder Methylalkohol umkristallisieren. Aus methylalkoholischer Lösung kristallisiert der Körper in farblosen Prismen, aus heißem Essigäther in Rhomben und aus wässeriger Lösung in Nadeln, die sich zu Sternen gruppieren. Das reine Präparat gibt mit verdünnter Eisenchloridlösung blaugrüne Färbung, die durch Zusatz von Sodalösung in rot übergeht. Ammoniakalische Silberlösung wird reduziert; Fehlingsche Lösung jedoch nicht. Millons Reagenz gibt rotbraune Färbung, Bromwasser amorphen, gelben Niederschlag. Die Thalleiochinreaktion (Brandes[1]) und die Kynurensäurereaktion (Jaffé[2]) verlaufen positiv. Aus 14 l Chinolinharn, welche einer Gabe von etwa 20 g Chinolin. tartaric. entsprachen, wurden 176,5 mg Substanz gewonnen, daraus 95,5 mg in analysenreinem Zustande hergestellt und, soweit diese geringe Menge ausreichte, folgendermaßen untersucht. Die nach den Mikromethoden von Pregl ausgeführte Elementaranalyse ergab:

	C	H	N
Gefunden:	67,45 %	4,78 %	8,784 %
Berechnet für $C_9H_7O_2N$:	67,05 »	4,38 »	8,698 »

(Mit freundlicher Erlaubnis des Herrn Prof. Dr. Thomas wurden die Mikroanalysen der Substanzen im physiologisch-chemischen Institute der Universität Leipzig ausgeführt.)

Der positive Ausfall der Phenolreaktionen, das Verhalten gegenüber Sodalösung und das Ergebnis der Elementaranalyse weisen auf ein Dioxychinolin hin. Zur weiteren Charakterisierung behandelte

1) R. Brandes, Archiv der Pharmazie 1838, Bd. 15, S. 261, 2. R.
2) M. Jaffe, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1882, Bd. 7, S. 399.

ich den Körper mit Benzoylchlorid. Es bildet sich sehr leicht ein Benzoylprodukt. Dieses ist schwer löslich in Wasser und Äther und läßt sich durch Umkristallisieren aus Alkohol sehr rein darstellen. Es bildet farblose, lange Kristallnadeln, welche sich von 220° C an allmählich schwärzen, aber bei 268° C noch nicht schmelzen. Bei vorsichtigem Erhitzen über dem Mikrobrenner tritt Schmelzen unter Zersetzung ein. Es gibt mit Eisenchloridlösung keine Färbung mehr; die Thalleiochinreaktion und die Kynurensäurereaktion verlaufen negativ. Die Elementaranalyse ergab:

	N	H	C
Gefunden:	5,202 %	4,230 %	71,8 %
Berechnet für $C_{16}H_{11}O_3N$:	5,285 »	4,183 »	72,4 »
Berechnet für $C_{23}H_{15}O_4N$:	3,709 »	4,09 »	74,8 »

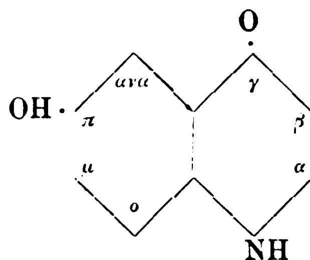
Hierdurch ist also bewiesen, daß das Benzoylprodukt nur einen Benzoylrest enthält.

Das Harnprodukt zeigte danach weitgehende Übereinstimmung mit dem von Diamant[1]) beschriebenen 2,8-Dioxychinolin. Auch dieses soll nach den Angaben Diamants die gleichen Löslichkeitsverhältnisse zeigen, mit Eisenchlorid eine ähnliche Färbung geben, sich bei derselben Temperatur unter gleichen Erscheinungen zersetzen und besonders bei der Azetylierung nur einen Azetylrest aufnehmen. Das Azetylprodukt reagiert nicht mit Eisenchloridlösung. Da ich überdies das Vorhandensein von 8-Oxychinolin im Chinolinharn habe nachweisen können — wie weiter unten gezeigt werden wird — und 2,8-Dioxychinolin in vitro aus 8-Oxychinolin durch Schmelzen mit Ätznatron entsteht, so glaubte ich die Möglichkeit der Bildung von 2,8-Dioxychinolin nicht verneinen zu dürfen. Ich stellte daher zur Nachprüfung nach den Angaben Diamants 2,8-Dioxychinolin dar. Es zeigte sich jedoch, daß das 2,8-Dioxychinolin eine Reihe von Verschiedenheiten aufweist gegenüber unserem Harnprodukt. Durch Mischen gleicher Gewichtsmengen beider Präparate wurde der Schmelzbzw. Zersetzungspunkt auf 232° C (unkorr.) herabgesetzt. 2,8-Dioxychinolin gibt weder die Thalleiochin- noch die Kynurensäurereaktion. Die Färbung mit Eisenchloridlösung ist rein grün, während das Harnprodukt eine blaue Färbung mit schwach grünem Ton gibt. Besonders bei Anstellung dieser Reaktion in methylalkoholischer Lösung tritt der Unterschied scharf zutage.

Von den 21 theoretisch möglichen Dioxychinolinen sind zurzeit 13 mehr oder weniger bekannt. Jedoch ist keine dieser 13 Verbin-

1) J. Diamant, a. a. O.

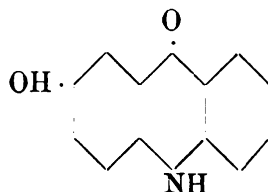
dungen mit dem neuen Dioxychinolin identisch. Über die wahrscheinliche Stellung der Sauerstoffatome ist zu bemerken, daß die Thalleiochinreaktion für die Parastellung charakteristisch ist (Fühner[1])); andererseits kann der positive Ausfall der Kynurensäurereaktion sowohl auf die Para- als auch auf die Gammastellung hinweisen (Fühner[1])). Wie weiter unten zu beschreiben sein wird, ist mir die Darstellung von p-Oxychinolin aus Chinolinharn gelungen, so daß ich auch aus diesem Grunde glaube, in dem Dioxychinolin eine OH-Gruppe in Para- (= 6) Stellung annehmen zu dürfen. Nach den bisher bekannten Gesetzmäßigkeiten im Verhalten des oxydierenden Sauerstoffes im Organismus tritt eine zweite Hydroxylgruppe in Parastellung zu einer bereits vorhandenen in den Benzolring ein; ist diese besetzt, so erfolgt eine weitere Hydroxylierung in diesem Ringe im Tierkörper nicht. Danach wäre also das zweite Sauerstoffatom im Pyridinring des Chinolinkomplexes zu suchen. Derartige Dioxychinoline sind das 6,2-, 6,3-, 6,4-Dioxychinolin, 6,2 und 6,4-Dioxychinolin sind bekannt, die Bildung von 6,3-Dioxychinolin ist jedoch unwahrscheinlich. Die intensive Färbung mit Eisenchloridlösung scheint auf eine zweite Hydroxylgruppe hinzuweisen, denn p-Oxychinolin gibt mit Eisenchloridlösung lediglich eine schwach gelbliche Färbung. Das Ausbleiben der Thalleiochin- und der Kynurensäurereaktion nach Benzoylierung des Körpers legt die Annahme nahe, daß das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe in der Parastellung durch den Benzoylrest ersetzt ist. Da überdies das Benzoylprodukt keine Färbung mehr mit Eisenchloridlösung gibt, glaube ich, im Pyridinring nicht eine Hydroxylgruppe, sondern eine Ketogruppe und zwar in Gammastellung (in Anlehnung an die Nöltingsche Regel) annehmen zu dürfen. Ich halte demnach für das aufgefundene Dioxychinolin nachstehende Formel eines bisher synthetisch noch nicht dargestellten p-Oxy-γ-Chinolons[2]) für wahrscheinlich:

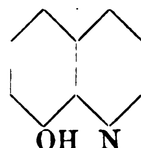


1) H. Fühner, Chem. Berichte 1905, Bd. 38, S. 2714.

2) Über Gammachinolon siehe A. Reissert, Chem. Berichte Bd 20, S. 3109 und Bd. 21, S. 1376.

Für sie spricht auch vor allem die Tatsache, daß das Acridin im Organismus des Kaninchens zu einem Oxyacridon nachstehender Konstitution oxydiert wird (Fühner[1])):



2. **o-Oxychinolin:** 

Der von der Darstellung des eben beschriebenen Produktes restierende salzsaure, ausgeätherte Harn kann zur Gewinnung weiterer Chinolinverbindungen benutzt werden, indem man ihn genau mit Natronlauge neutralisiert und 6—7mal mit möglichst großen Äthermengen ausschüttelt. Versetzt man den Ätherauszug mit etwas Salzsäure (1 + 1), so trübt sich der hellbraune Äther, scheidet dann eine tiefbraunrote, dickflüssige Schicht ab. Nachdem der überstehende Äther wieder klar geworden ist, gießt man ihn von der dickflüssigen Schicht ab, wäscht letztere zweimal mit Äther, den man zum abgegossenen Äther hinzufügt. Den Äther schüttelt man nun so oft mit kleinen Mengen destillierten Wassers aus, bis eine Probe des Waschwassers nach Übersättigen mit Ammoniak keine Grünfärbung mehr gibt[2]). Die braunrote, salzsaure Flüssigkeit wird mit den Waschwässern vereinigt und das ganze nach Neutralisation der Vakuumdestillation unterworfen, wobei man den Vorstoß in vorgelegtes Wasser eintauchen läßt. Das gelbe Destillat wird auf seine Reaktion geprüft, eventuell mit Natronlauge genau neutralisiert und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttet. Die vereinigten Chloroformauszüge läßt man bei Zimmertemperatur im Vakuum verdunsten und reinigt die sich ausscheidenden Kristalle durch Sublimation (aus 14 l Chinolinharn = 20 g Chinolin. tartaric. konnten so 262 mg der reinen Substanz dargestellt werden). Der Körper kristallisiert in langen dünnen Nadeln und schmilzt bei 73° C (unkorr.). Er ist in Wasser

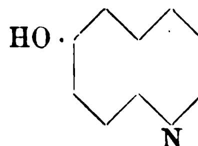
---

1) H. Fühner, Dieses Archiv 1904, Bd 51, S. 391.

2) Aus diesem Äther kann man nach Abdestillieren und Behandeln des Rückstandes mit Benzol usw. noch eine geringe Menge des Chinolons gewinnen.

in der Kälte ziemlich schwer löslich, leicht löslich ist er in Alkalien und Säuren, Alkohol und Äther. Mit verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, gibt er intensive grünblaue Färbung, ammoniakalische Silberlösung wird reduziert. Die gelbe, wässerige Lösung gibt nach Zusatz von Pikrinsäurelösung sofort einen gelben, flockigen Niederschlag. Quecksilberjodid- und Kaliumjodidlösung erzeugen in der wässerigen Lösung sofort einen gelbweißen, glänzenden, aus feinen Kristallnadeln bestehenden Niederschlag. Die alkoholische Lösung gibt mit Kupferazetatlösung einen gelben, pulverigen Niederschlag. Der Schmelzpunkt des mehrfach umkristallisierten Pikrates liegt bei 202° C (unkorr.). Der gefundene Körper zeigte somit alle Eigenschaften des o-Oxychinolins. Eine hergestellte Mischung mit gleichen Teilen synthetisch gewonnenem, reinen o-Oxychinolin hatte unveränderten Schmelzpunkt (73° C). Desgleichen war der Schmelpunkt einer Mischung des Pikrates mit synthetischem pikrinsaurem o-Oxychinolin unverändert = 202° C (unkorr.). Zur weiteren Charakterisierung wurde auch noch das Platinsalz hergestellt. Dieses besteht aus hellgelben, seideglänzenden, feinen Nadeln, die schwer löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Wasser sind. Die Platinbestimmung ergab den für $(C_9H_7NO \cdot HCl)_2 PtCl_4 + 2 H_2O$ errechneten Platingehalt von 26,4 % Pt.

3. **p-Oxychinolin:**



Der Destillationsrückstand[1]) obiger Vakuumdestillation, der stark getrübt ist und schwarze teerartige Massen abgesetzt hat, wird mit Salzsäure angesäuert, filtriert, das Filtrat mit Ammoniak alkalisch gemacht und wieder filtriert. Durch derartiges wiederholtes Filtrieren läßt sich die Flüssigkeit einigermaßen reinigen. Nunmehr wird mit Ammoniak und Essigsäure neutralisiert und der entstehende weiße Niederschlag abfiltriert. Durch nochmaliges Auflösen des Niederschlages in verdünnter Natronlauge, Filtration der Lösung in alkalischem sowie saurem Zustande, Ausfällen durch Neutralisation mit Ammoniak und Essigsäure, Umkristallisieren aus Alkohol und Sublimation läßt sich der Körper analysenrein darstellen. Aus den mehrfach erwähnten 14 l Chinolinharn konnten auf diese Weise 343 mg

1) In diesem befindet sich u. a. auch noch das von Fühner beschriebene 5,6-Chinolin-Chinon. Mit Eisenchloridlösung darf der Destillationsrückstand keine Grünfärbung (von o-Oxychinolin herrührend) mehr geben.

dieser Substanz gewonnen werden. Die Verbindung enthält Stickstoff, kristallisiert in Rosettenform, Schmelzpunkt 195° C (unkorr.), löst sich in Säuren, Alkalien, Alkohol, Azeton, schwerer in kaltem Wasser, Äther, Chloroform, Benzol und Pentan. Verdünnte Eisenchloridlösung gibt mit der wässerigen Lösung des Körpers Gelbfärbung. Das dargestellte Pikrat hat einen Schmelzpunkt von 235° C (unkorr.). Der Körper zeigte danach alle Eigenschaften des p-Oxychinolins.

Zur weiteren Identifizierung wurde der Schmelzpunkt sowohl einer Mischung gleicher Teile des Harnproduktes mit synthetischem p-Oxychinolin (Schmelzpunkt 195° C), als einer solchen von synthetischem, pikrinsaurem p-Oxychinolin (Schmelzpunkt 234° C) und dem Pikrat des Harnproduktes = 234° C (unkorr.) festgestellt. Hierdurch dürfte die Konstitution des Körpers bewiesen sein.

Der Zweck vorliegender Arbeit ist somit erreicht, da die drei — wie oben erwähnt — von Fühner bereits angedeuteten und dargestellten Umwandlungsprodukte des Chinolins analysenrein isoliert und in ihrer Konstitution, soweit es mit den geringen erhaltenen Mengen möglich ist, aufgeklärt werden konnten. Insbesondere konnte am Beispiel des Chinolins gezeigt werden, daß der Organismus nicht etwa — wie man beim Studium vieler physiologisch-chemischer Arbeiten annehmen könnte — eine chemische Verbindung lediglich in ein einziges Umwandlungsprodukt überführt. Es sind demnach bisher fünf derartige Produkte aus dem Chinolinharn dargestellt worden:

1. Ein roter Farbstoff (Brieger) unbekannter Konstitution;
2. 5,6-Dioxychinolin bzw. Chinolinchinon (Fühner);
3. 8-Oxychinolin;
4. 6-Oxychinolin;
5. 6-Oxy-4-Chinolon (?).

Auch am Atophan z. B. konnte Dohrn (a. a. O.) zeigen, daß der Organismus in verschiedener Weise einen Körper umsetzen kann. Er isolierte aus dem Atophanharn außer dem erwähnten o-Oxyatophan und der Oxypyridinkarbonsäure noch eine ganze Reihe weiterer Säuren.

Es dürfte auch für den Chinolinharn nicht unwahrscheinlich sein, daß noch weitere Verbindungen aufgefunden werden, da die Menge der bisher dargestellten Produkte nur einen ganz geringen Prozentsatz des verabreichten Chinolins ausmachen. Es wurde beobachtet, daß nach Chinolingaben der Gehalt an Benzoesäure (bzw. Hippursäure) im Harn zuzunehmen scheint. Wenn auch bei der Oxydation des Chinolins und seiner Derivate in vitro der Benzolring in erster Linie aufgespalten wird, so erhält man dabei jedoch auch stets etwas

Benzoesäure (R. Boehm[1]) und v. Miller[2])). Die bisher aus dem Chinolinharn dargestellten Umwandlungsprodukte weisen allerdings auf Benzolspaltung des Chinolins im Organismus hin. Auch glaubt Dohrn (a. a. O.) ja aus Atophanharn Oxypyridinkarbonsäure isoliert zu haben. Dieser Abbau ist für das Atophan allerdings durchaus wahrscheinlich, da die Karboxylgruppe und die aromatische Seitenkette den Pyridinring vor dem Angriffe des oxydierenden Sauerstoffes im Organismus schützt. Jedoch neige ich nach eingehender Analyse des Chinolinharnes zu der Ansicht, daß gleich wie in vitro auch im Organismus Benzolspaltung und Pyridinspaltung des Chinolinringes nebeneinander stattfindet.

Leider ist mir ein Weiterarbeiten in dieser Richtung aus äußeren Gründen zurzeit nicht möglich. Die Untersuchung soll jedoch von anderer Seite weiter fortgeführt werden.

Zusammenfassung.

Aus dem Harn von Kaninchen, denen innerlich weinsaures Chinolin verabreicht wurde, konnten außer dem von Fühner früher beschriebenen Chinolinchinon drei weitere Substanzen — o-Oxychinolin, p-Oxychinolin und p-Oxy-γ-Chinolon (?) — isoliert werden.

1) R. Boehm, a. a. O.

2) W. v. Miller, Chem. Berichte 1891, Bd. 24, S. 1900.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die Wirkung aliphatischer homologer quartärer Ammoniumbasen auf die Atmung.

Von

Dr. F. Külz und Dr. med. dent. W. Achenbach.

(Mit 5 Kurven.)

(Eingegangen am 27. VII. 1923.)

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (6) konnte gezeigt werden, daß die homologe Reihe der quartären Trimethyl-Alkyl-Ammoniumbasen ein merkwürdiges pharmakologisches Verhalten zeigt, insofern, als die Kurve der Wirksamkeit der einzelnen Homologen an verschiedenen Angriffspunkten keinen parallelen Verlauf zeigte. Während z. B. die Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen sich immer in einer Lähmung äußert, schlägt sie am Herzhemmungsapparat des Frosches zwischen Trimethylamyl- und Hexyl-Ammonium aus einer Reizung in eine Lähmung um, statt der Muskarinwirkung tritt eine atropinähnliche Wirkung auf. Ein zweiter derartiger Umschlagspunkt konnte an der quergestreiften Skelettmuskulatur des Frosches nachgewiesen werden: Während die ersten Glieder die bekannte, von Boehm zuerst beobachtete Erregungskontraktur hervorrufen, wirken die höheren Homologen auch hier als Antagonisten. Interessanterweise liegt aber hier der Umschlagspunkt an anderer Stelle, nämlich zwischen dem Heptyl- und Oktylglied. Diese Beobachtung ist vom Standpunkt der allgemeinen Pharmakologie aus insofern interessant, als sie uns die mitunter sprunghaften Veränderungen des Wirkungsbildes verständlich machen kann, die bei der Prüfung ganz nahe verwandter chemischer Körper am Gesamtorganismus beobachtet werden. Um die Versuche auf breitere Basis zu stellen, schien es geboten, weitere Angriffspunkte der Trialkylammoniumbasen in den Kreis der Beobachtung zu ziehen. In der vorliegenden Arbeit soll die Einwirkung auf die Atmung geschildert werden. Neben der

leichten Registrierbarkeit bestimmte die Wahl dieses Angriffspunktes der Umstand, daß über die Art, wie die Atmungsbeeinflussung durch quartäre Ammoniumbasen zustande kommt, die Ansichten der einzelnen Autoren weit auseinandergehen, wie die folgende Literaturzusammenstellung zeigt.

Der Atemstillstand nach Tetramethylammoniumchlorid wurde zuerst von Dufaux (1) beobachtet. Die ersten Versuche einer pharmakologischen Analyse stammen von Tappeiner (10) und Jodlbauer (3). Tappeiner hatte Atemstillstand und merkwürdige Kreislaufveränderungen nach Injektion der Chlormethylate verschiedener Isoxazole beobachtet, die er zum Teil beim einfachsten quartären Ammoniumsalz, dem Tetramethylammonium, wiederfand. Die pharmakologische Analyse zeigte, daß es sich bei der Wirkung der Isoxazole um die Erregung dreier Zentren handelte: des Vaguszentrums, des Gefäßzentrums und des Exspirationszentrums. Die Abweichungen von diesem Wirkungsbild, die das Tetramethylammonium am Kreislauf hervorruft, werden nach Jodlbauers Beobachtungen durch eine hinzutretende periphere Vagusreizung bedingt, und sie verschwinden, wenn die Vagusenden durch Atropin gelähmt werden.

Derselbe Symptomkomplex läßt sich nun auch durch Reizung der sensiblen Nasennerven hervorrufen (Äther, Tabakrauch) und ist unter dem Namen Kratzschmer-Heringscher Reflex (5) bekannt. Tappeiners und Jodlbauers Untersuchungen zeigten nun, daß in beiden Fällen die Erscheinungen bis ins einzelne übereinstimmen; so fand sich beidemal krampfhafter Glottisverschluß, und weiter ließ sich bei Katzen, bei denen der Kratzschmer-Heringsche Reflex sich nicht oder nur unvollkommen auslösen läßt, der Atemstillstand durch Tetramethylammonium nicht hervorrufen (was übrigens neuerdings von Marshall 8 und Löwenhart 7 bestritten wird). Da Tappeiner nun weiter die wichtige Beobachtung machte, daß Kokainisierung der Nasenschleimhaut die Erscheinungen nach Tetramethylammonium ebenso unterdrückt wie den Kratzschmer-Heringschen Reflex, so kam er zu dem Schluß, den er selbst als a priori unwahrscheinlich bezeichnet, daß nicht nur der zentrale Mechanismus des Symptomkomplexes in beiden Fällen derselbe ist, sondern daß er auch in gleicher Art und vom gleichen Ort aus in Bewegung gesetzt wird. Nach ihm reizt also Tetramethylammonium die sensiblen Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut ebenso wie Tabakrauch oder Äther. Eine resorptive Wirkung des Kokains glaubte er ablehnen zu müssen, weil zur Aufhebung des Atemstillstandes durch subkutane Kokaininjektion größere Dosen erforderlich waren.

Das Experimentum crucis, die Wirkung von TMM[1]) nach Durchschneidung des Trigeminus, hat erst später Pohl (9) anläßlich der Untersuchung der ebenso wirkenden quartären Papaverinbasen ausgeführt; und da zeigte sich, daß der Kratzschmer-Heringsche Reflex und die Atmungs- und Kreislaufveränderungen nach quartären Basen in ihrer Auslösung jedenfalls nicht identisch sind, denn Trigeminusdurchschneidung ließ die TMM-Wirkung unbeeinflußt. Nach Pohl ist daher ein zentraler Angriffspunkt für TMM anzunehmen.

Damit schien die Sachlage geklärt. Aber neuerdings hat gegen eine zentral bedingte Wirkung Marshall (8) Einwände erhoben und sich wieder für eine periphere, allerdings ganz andersartige, eingesetzt. Marshall verlegt den Angriffspunkt in die motorischen Nervenendungen der Atemmuskulatur, weil er in seinen Versuchen gleichzeitig mit Eintritt des Atemstillstandes eine Herabsetzung bzw. Aufhebung der indirekten Erregbarkeit des Zwerchfells fand. Unerklärlich ist nach dieser Auffassung die Aufhebung des Atemstillstandes durch Kokain. Marshall gelang es aber nicht, sie in seinen Versuchen zu reproduzieren und er sah darin eine Stütze für seine Auffassung. Auf die Marshallschen Versuche muß später bei der Erörterung unserer Ergebnisse eingegangen werden.

Es fiel allen Beobachtern auf, daß das Tetraäthylammonium selbst in sehr viel höherer Dosis keine Atemwirkung hat. Ganz unerklärlich ist das nach Marshalls Theorie, da nach seinen Kurven Konzentrationen von TÄÄ, die schon zu einer deutlichen Kuraralähmung der Muskulatur des Vorderbeins führen, auf die Atmung ohne jede Wirkung sind.

Eigene Versuche an Fröschen.

Um einen Überblick über die Wirkung der homologen Reihe zu bekommen, wurden die ersten orientierenden Versuche an Fröschen (Eskulenten) ausgeführt. Es wurden untersucht die Wirkungen von Tetramethylammonium, Trimethylpropyl-, Trimethylbutyl- und Triäthyloktylammonium. Sämtliche Verbindungen lagen als Jodide vor.

Wird einem Frosch TMM in den Brustlymphsack injiziert, so ist Verlangsamung und Unregelmäßigkeit der Atmung das erste Symptom einer Wirkung. Schließlich erfolgt Atemstillstand, und zwar sistiert die Flankenatmung früher als die Kehlatmung, auf die sich die Bemerkungen der folgenden im Auszug mitgeteilten Protokolle beziehen.

1) Anmerkung: Der Raumersparnis halber werden die Körper im folgenden mit Abkürzungen bezeichnet: TMM = Tetramethylammonium, TMB = Trimethylbutyl usw.

Versuche an Eskulenten.

Versuch 1 (TMM).

0,15 Millimol pro Kilogramm.
Esculenta, 33 g Gewicht. 80—90 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
11^h 45′	Injektion von 0,5 ccm n/100.
11^h 48′	Atmung abgeschwächt.
11^h 50′	Atmung ganz unregelmäßig, große Pausen; Haltung normal.
11^h 55′	Atemstillstand; Haltung noch normal.
12^h 05′	Vollständig gelähmt.

Versuch 2 (TMM).

0,075 Millimol pro Kilogramm.
Esculenta, 45 g Gewicht. 80 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
10^h 25′	Injektion von 1,75 ccm n/500.
10^h 28′	Flache, unregelmäßige Atmung, stark verlangsamt, 50 in der Minute, sonst lebhaft, springt spontan.
10^h 32′	Atmung steht fast ganz, Haltung völlig normal, alle 5—10 Sekunden ein Atemzug.
10^h 40′	Atmung steht, Haltung vollkommen normal, nicht kurareartig.
11^h 00′	Erträgt Rückenlage nicht.
11^h 40′	Atmet wieder.
12^h 30′	Normal.

Versuch 3 (TMM).

0,075 Millimol pro Kilogramm.
Esculenta, 45 g Gewicht. 65 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
10^h 38′	Injektion von 1,75 ccm n/500.
10^h 40′	Schon sehr abgeschwächte, ganz flache Atmung, verlangsamt, steht fast vollkommen; Haltung normal; bewegt sich oft.
10^h 45′	Atmung steht; Haltung normal, keine Kurarelähmung.
11^h 00′	Erträgt Rückenlage nicht, Muskulatur erschlafft.
11^h 50′	Erträgt nicht Rückenlage, beginnt langsam wieder zu atmen.
3^h 10′	Normal.

Versuch 4 (TMP).

0,1 Millimol pro Kilogramm.
Esculenta, 53 g Gewicht. 85 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
4^h 00′	Injektion von 0,26 ccm n/50.
4^h 02′	Atmung viel flacher, unregelmäßig.
4^h 05′	Kaum merkliche Atmung.
4^h 06′	Atmung steht; Haltung normal.
4^h 10′	Vorderarmekrampf; erträgt Rückenlage.

Versuch 5 (TMP).

0,045 Millimol pro Kilogramm.

Esculenta, 45 g Gewicht. 80 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
4h 40′	Injektion von 0,1 ccm n/50.
4h 50′	Atmung nachgelassen, schwächer, sehr verlangsamt, Vorderarmekrampf.
5h 00′	25 Atemzüge in der Minute, sehr unregelmäßig, große Pausen; erträgt Rückenlage nicht, springt, Fluchtversuch.
5h 10′	Pausen bis zu 15 Sekunden, erträgt Rückenlage nicht, Vorderarme gekrampft.

Versuch 6 (TMB).

0,005 Millimol pro Kilogramm.

Esculenta, 40 g Gewicht. 100 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
3h 55′	Injektion von 0,1 ccm n/500.
4h 00′	50 Atemzüge in der Minute, sehr schwach, unregelmäßig.
4h 03′	Atmung steht fast ganz, erträgt Rückenlage nicht, Haltung normal.
4h 05′	Atmung steht, kann Rückenlage nicht ertragen, ist noch sehr munter.
4h 10′	Erträgt Rückenlage, aber nicht ganz schlaff.
5h 30′	Bewegt sich noch.

Versuch 7 (TÄO).

0,033 Millimol pro Kilogramm.

Esculenta, 40 g Gewicht. 100 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
4h 45′	Injektion von 0,12 ccm n/100.
4h 50′	Atmung verlangsamt.
4h 53′	Erträgt Rückenlage, vollständig gelähmt.
5h 05′	36 Atemzüge in der Minute trotz Rückenlage.

Versuch 8 (TÄO).

0,02 Millimol pro Kilogramm.

Esculenta, 58 g Gewicht. 100 Atemzüge in der Minute.

Zeit	
6h 05′	Injektion von 0,5 ccm n/500.
6h 10′	Hypnotisierbar, 88 Atemzüge in der Minute, noch tief.
8h 25′	Kurarewirkung deutlich; 60 Atemzüge in der Minute.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß für einige Körper Dosen gefunden werden können, die die Atmung ruhigstellen, ohne das Tier zu lähmen oder auch nur eine anormale Haltung einnehmen zu lassen. Für TMM liegt diese Dosis bei 0,075 Millimol pro Kilogramm Frosch. Bei TMP machen 0,045 Millimol pro Kilogramm die Atmung sehr unregelmäßig (Pausen bis zu 15 Sekunden, ohne daß der Frosch allgemein gelähmt ist). Für TMB, das ja sehr starke Kurarewirkung hat, ließ sich keine Konzentration finden, die nicht schließlich auch zu einer allgemeinen, wenn auch unvollständigen Lähmung geführt hätte. Es ist aber zu beachten, daß der Atmungsstillstand bei diesen Körpern immer erheblich früher eintritt als die Muskellähmung, ganz im Gegensatz zum Verhalten nach TÄO. Hier ist die Atmung noch kräftig, wenn die allgemeine Lähmung schon deutlich ausgeprägt ist und der Frosch Rückenlage erträgt. Wenn schließlich die indirekte Erregbarkeit der Muskulatur komplett aufgehoben ist, steht natürlich auch die Atmung still. Für TÄO scheint also die Aufhebung der indirekten Muskelerregbarkeit die Ursache des Atemstillstandes zu sein, wie es Marshall für die ganze Reihe annimmt. Ein Parallelismus zwischen Kurarewirkung und Atemwirkung besteht aber nach diesen Versuchen nicht. Will man die Atemwirkung der niederen Homologen auch als Kurarewirkung erklären, so müßte man eine verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Muskeln annehmen. Daß etwas Derartiges nicht außer dem Bereich des Möglichen liegt, wissen wir aus den Beobachtungen bei der Kurarinvergiftung, gegen die aber gerade die Atemmuskulatur besonders resistent ist. Die Verhältnisse könnten ja bei anderen Gliedern einer Homologenreihe umgekehrt sein. Das scheint aber unwahrscheinlich, weil die Unterschiede der Empfindlichkeit der einzelnen Muskeln gegen Kurarin viel geringer sind.

Wenn die bisherigen Versuche eine spezifische Beeinflussung der Atmung durch die niederen Homologen wahrscheinlich machten, so ließen sie über die durch die höheren Glieder der Reihe nur die Aussage zu, daß ihnen eine erregende Wirkung fehlt. Es war weiter zu prüfen, ob die höheren Homologen nicht ähnlich wie am Vagus- oder Tonussubstrat des Muskels eine Schutzwirkung gegenüber den niederen Homologen ausüben würden. Zu diesem Zwecke wurden Versuche durch Kombinationen von TMM und TÄO gemacht, die aber am Frosch zu keinem Resultat führten, weil die Summation der Kurarewirkung beider Körper zu rasch zu allgemeiner Lähmung führte.

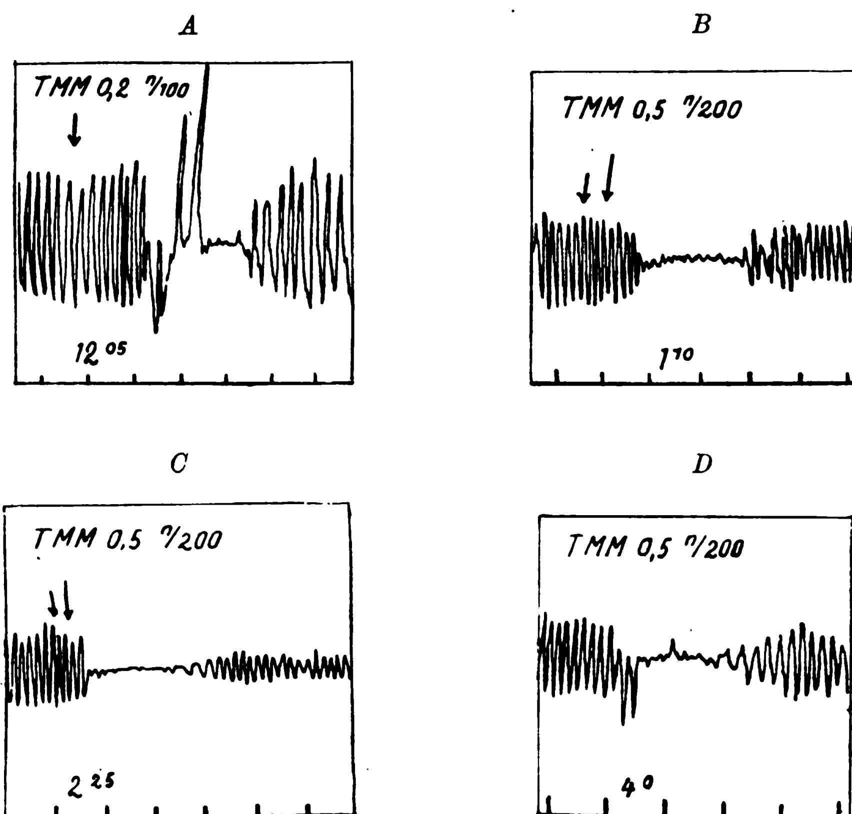
Wir wandten uns deshalb Versuchen am **Kaninchen** zu, bei denen sich nach intravenöser Injektion schon mit Mengen Atemstillstand hervorrufen läßt, die eine allgemeine Kurarewirkung ausgeschlossen erscheinen lassen.

Versuchsanordnung.

Um störende Reize zu vermeiden und um die Versuche über längere Zeit ausdehnen zu können, registrierten wir nicht von der Trachea aus die Atmung, sondern mit der von Boehm angegebenen Nasenkanüle. Die Resultate waren für unsere Zwecke genau genug. Ein Nachteil ist bei dieser Methode nur, daß sich die Kanüle bei zwei aufeinander folgenden Versuchen nicht genau in der gleichen Weise einführen läßt, und daß die Hebelausschläge bei zwei Versuchen nicht gleiche Größe haben. Schlüsse aus den Amplituden darf man daher nur innerhalb eines Versuches ziehen. Die Tiere gewöhnen sich sehr schnell an die Kanüle und liegen — in Bauchlage leicht aufgebunden — ganz ruhig. Narkose haben wir nicht angewendet. Die Injektion erfolgte in die Ohrvene. Für den Fall, daß nach dem Einstich das Tier erregt wurde, wurde mit der Injektion bis zum Eintritt normaler Atmung gewartet. Zwischen zwei Versuchen wurde jedesmal eine Pause von mindestens $^1/_2$ Stunde, meistens von 1 Stunde eingeschoben, während der die Tiere abgebunden waren. Schädliche Wirkungen haben wir bei der von uns angewandten Dosierung auch bei sehr häufigen Injektionen nicht gesehen. Die Tiere, die alle 2 Tage zum Versuch kamen, verhielten sich ganz normal und fraßen gut.

Bezüglich der Wirkung des TMM konnten wir die Angaben der früheren Autoren bestätigen. Nach Injektion von Bruchteilen eines Millimol pro Kilogramm trat nach wenigen Sekunden der typische Atemstillstand ein, dessen Länge innerhalb gewisser Grenzen ungefähr proportional der injizierten Quantität war. Die verschiedenen Tiere erwiesen sich von sehr verschiedener Empfindlichkeit. Beim einzelnen Tiere rief aber die gleiche Dosis immer den gleichen Stillstand hervor, wenn die Injektion unter denselben Bedingungen vorgenommen wurde. Nur die erste Vergiftung hatte meist einen etwas längeren Stillstand zur Folge (Kurve 1; *A*, *B*, *C*, *D*). Nach dem Stillstand setzt die Atmung, langsam ansteigend, wieder ein. Die Atmung sistiert immer in Exspirationsstellung, wie es Tappeiner und Jodlbauer beschreiben. Nach 5—10 Sekunden wurde bei unseren Versuchen der Stillstand fast regelmäßig von einigen tiefen und schnellen Atemzügen unterbrochen, die als Begleiterscheinung von klonischen Krämpfen des ganzen Tieres einhergehen. Danach stand die Atmung für mehr oder weniger lange Zeit wieder still. Auch das Herz setzt mehr oder weniger lange aus, um aber früher als die Atmung mit zuerst meist stark verlangsamten und abgeschwächten Schlägen wieder einzusetzen, die sich auf den Atemkurven gut markieren. Wir ver-

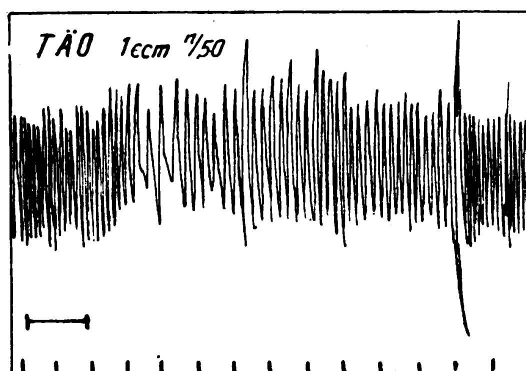
wendeten meist Dosen, die einen mäßig langen Stillstand bewirkten, um Verlängerung oder Verkürzung bei Kombination mit anderen Gliedern der Reihe feststellen zu können. Meist wurde 0,05—0,1 ccm n/100 TMM pro Kilogramm Tier gegeben, entsprechend einer absoluten Dosis von 0,1—0,2 mg pro Kilogramm Tier. Unsere Dosen sind von gleicher Größenordnung wie die von Jodlbauer verwandten, aber 5—10mal kleiner als die Marshalls, womit sich wohl dessen abweichende Befunde zum Teil erklären lassen.



Kurve 1. Kaninchen, 3,4 kg Gewicht.

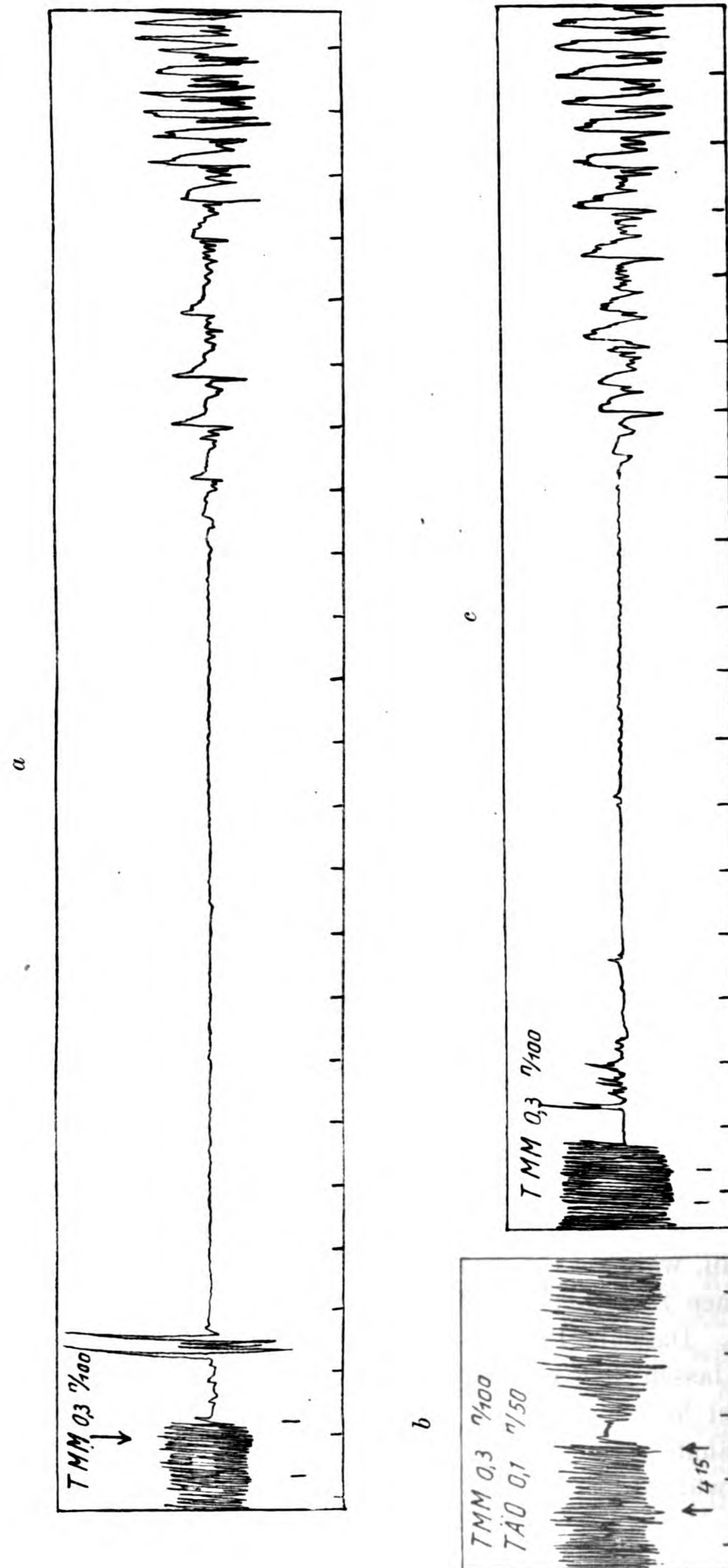
Dem Typus des TMM folgten die niederen Homologen. Die höheren verhielten sich dagegen anders, wie am besten am Beispiel des TÄO gezeigt wird. Mengen von 0,1 ccm n/100 pro Kilogramm, die bei TMM bei bestimmten Tieren Stillstände von 30 Sekunden und mehr hervorrufen konnten, waren (am gleichen Tier) wirkungslos. Nach 0,25 ccm n/50 TAO bei einem 1,5 kg schweren Kaninchen (4,5 mg pro Kilogramm) war eine sehr geringe Herabsetzung der Atemfrequenz und Amplitude zu bemerken. Bei einem anderen Kaninchen (2,6 kg Gewicht) brachte eine ähnliche Dosis von 1,0 ccm n/50

einen deutlicheren Erfolg (Kurve 2). Die Höhe der Hebelausschläge ist während der Verlangsamung etwa auf die Hälfte gesunken, um kurz danach größer zu sein. Erst bei Mengen von 2,0 ccm n/50, bei empfindlichen Tieren, erhält man erheblichere Verminderungen der Zahl und Größe der Atemzüge, so daß die Betrachtung der Kurven allein etwa eine ähnliche Wirkung wie die des TMM vortäuschen könnte. In Wirklichkeit sind aber beide Zustände ganz verschieden. Während nach TMM das Tier ganz ruhig daliegt, also der Impuls zum Atmen fehlt, macht es nach großen Dosen TÄO krampfhafte Atembewegungen, die Flanken ziehen sich ein, aber die Schreibkapsel macht nur kleine Ausschläge, als ob dem Tier die Kehle zugeschnürt wäre. Nach TMM erscheint das Tier apnoisch, nach TÄO



Kurve 2. Kaninchen, 2,6 kg Gewicht.

dyspnoisch. Wir haben die Analyse dieser Beobachtung vorläufig nicht vorgenommen. Es scheint uns aber sicher, daß es sich bei der Wirkung großer Dosen TÄO auf die Atmung um einen ganz anderen Vorgang handelt als bei dem TMM-Stillstand. Diese Ansicht zu bestärken, sind die Resultate von Versuchen mit Kombinationen von TMM und TÄO geeignet, wie sie Kurve 3 zeigt. 0,3 ccm n/100 TMM bewirken bei dem empfindlichen Tier einen Stillstand von etwa 80 Sekunden Dauer. Nach $^1/_2$ Stunde stellt ein Gemisch von 0,3 ccm n/100 TMM + 0,1 ccm n/50 TÄO die Atmung nur für ungefähr 2 Sekunden still, während 0,3 ccm n/100 TMM nach weiteren $1^1/_4$ Stunden wieder einen Stillstand von fast unveränderter Dauer (60 Sekunden) hervorruft. Dasselbe Resultat ließ sich immer wieder erhalten. Ganz aufheben lassen sich aber nur kürzere Stillstände, da sich die TÄO-Dosis nicht beliebig steigern läßt, weil bei zu starker Erhöhung der oben erwähnte verlangsamte Effekt dieses Körpers selbst zur Wirkung kommen würde. Erwähnenswert ist, daß sich bei der Gabe von



Kurve 3. Kaninchen, 2,3 kg Gewicht. Verhinderung des TMM-Stillstandes durch TÄO.

Kombination beider Körper, auch wenn der Stillstand sich nicht ganz aufheben ließ, sich doch schließlich noch eine gewisse Wirkung des TÄO durchsetzt, die sich in einer Zunahme der Ausschläge bei etwas geringerer Frequenz äußert. Überhaupt scheint TÄO ziemlich lange nachzuwirken, denn nach sehr großen Dosen TÄO trat meistens der TMM-Stillstand auch nach 1 Stunde noch nicht wieder ein, erst nach mehreren Stunden war er wieder unverändert zu erhalten. Größere Mengen von TÄO schützten daher auch vor folgenden TMM-Injektionen. Das erinnert an das Verhalten der höheren Homologen am Froschherzen, wo sie sich auch schwerer auswaschen lassen als die niederen.

Nach diesen Resultaten besteht also ebenso wie am Herzhemmungsapparat des Frosches auch in der Beeinflussung der Atmung des Kaninchens ein Antagonismus der höheren und niederen Glieder der quartären aliphatischen Ammoniumbasen. Es handelt sich nur noch darum, festzustellen, an welcher Stelle der Reihe die eine Wirkung in die andere umschlägt.

Versuche ergaben, daß alle Homologen einem oder dem anderen Typ folgten, daß aber bei einigen auch andere Wirkungen in den Vordergrund treten, so vor allem bei TMÄ die Krampfwirkung. Die Besprechung der einzelnen Homologen würde zu weit führen, nur das wichtigste sei herausgegriffen.

In der TM-Reihe, die vollständig vom Methyl- bis Oktylglied untersucht wurde, folgen TM-Hept und TMO dem Typus des TÄO, nur ist das antagonistische Vermögen beim TM-Hept relativ gering. Die Stillstände lassen sich verkürzen, aber nicht ganz aufheben; so wurde bei einem Kaninchen von 2,6 kg Gewicht, bei dem 0,3 ccm n/100 TMM einen 60 Sekunden langen Atemstillstand hervorbrachte, durch Zugabe von 0,5 ccm n/100 TM-Hept die Dauer auf 20 Sekunden reduziert. Schwach wirksam im Sinne des TMM sind TMÄ und TMP. Von letzterem, das mehr als 20mal schwächer ist als TMM, braucht man 1 ccm n/50-Lösung, um eine merkliche Herabsetzung der Atemgröße zu erhalten. Stärker ist TMB, und noch etwas nimmt die Wirkung bei TMAm und TM-Hex[1]) zu, von denen das letztere aber etwas weniger wirksam ist als das vorhergehende Glied. TMAm erreicht nicht ganz die Wirksamkeit von TMM. Die Verhältnisse liegen also anders als am Herzvagus des Frosches und am Tonussubstrat des Muskels, bei denen die mittleren Homologen die Wirksamkeit

1) Anmerkung: TM-Hex verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Prof. J. v. Braun, dem ich auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

des Anfangsgliedes der Reihe übertreffen. Wir haben es hier im großen und ganzen mit einer fallenden Reihe zu tun, wenn auch der Abfall nicht regelmäßig ist.

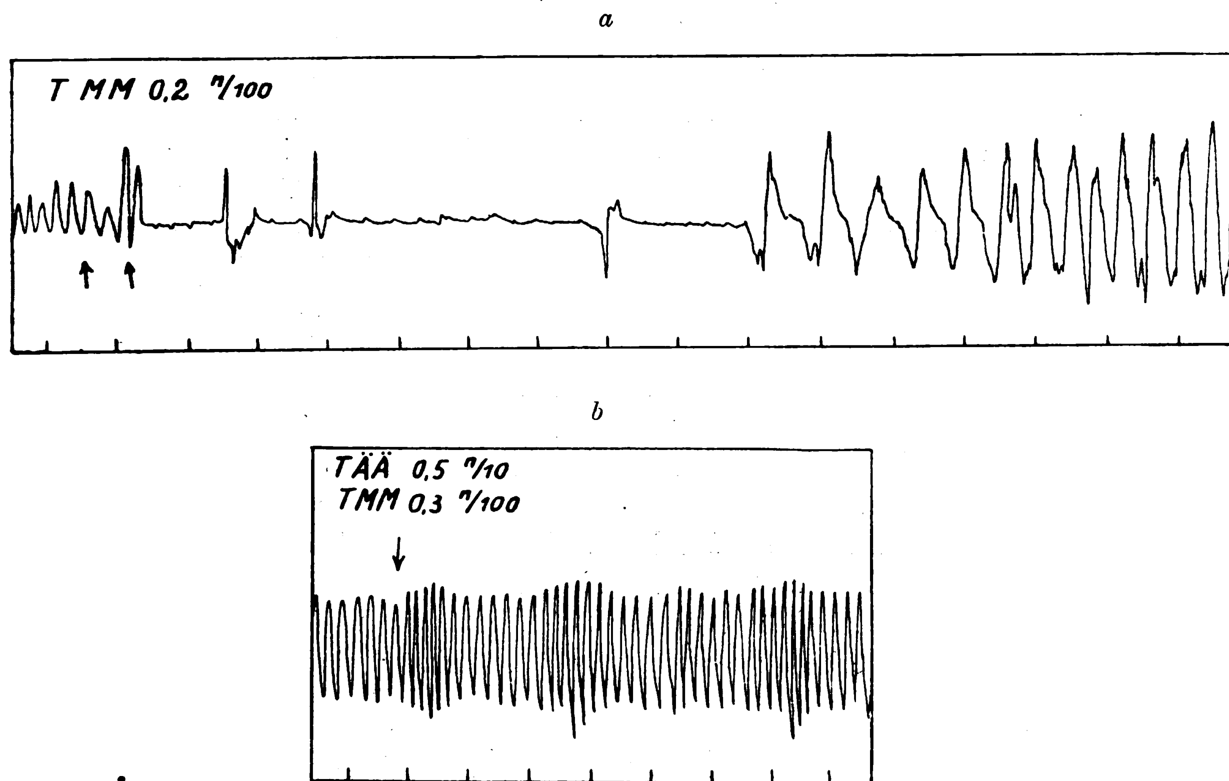
Ganz kurz erwähnt möge das Verhalten von Kombinationen gleichsinnig wirkender Homologen sein[1]). TMÄ, TMP und TMB bringen in Kombination mit TMM, wie zu erwarten, einen Stillstand, der etwa der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Bei TMAm und vor allem TM-Hex riefen in unseren Versuchen regelmäßig Konzentrationen, die für sich allein unwirksam waren, eine ganz bedeutende Verlängerung des TMM-Stillstandes hervor. TM-Hex-Dosen, die selbst die Atmung nur für 2—3 Sekunden ruhigstellten, verlängerten einen TMM-Stillstand von 5 Sekunden auf 100 Sekunden. Aus Materialmangel konnten wir leider vorläufig diese Verhältnisse nicht weiter verfolgen.

Die TÄ-Reihe, von der nur TÄM, TÄÄ und TÄP noch untersucht wurden, folgt durchweg dem Typus des TAO und bietet nichts Besonderes. Vor allem beim TÄÄ ist der Antagonismus sehr schön zu sehen, weil hier keine sonstigen Wirkungen das Bild komplizieren. Da TÄÄ der bekannteste und am häufigsten untersuchte Vertreter der quartären Basen ist, lasse ich eine Kurve folgen, die die prompte Aufhebung des TMM-Stillstandes zeigt (Kurve 4).

Die mitgeteilten Resultate erlauben gewisse Schlüsse über das Zustandekommen des Atemstillstandes zu ziehen. Die Annahme Marshalls, daß der Stillstand auf einer kurareähnlichen Lähmung der Atemmuskulatur beruht, scheint uns unhaltbar, da sich mit ihr in keiner Weise erklären läßt, daß die höheren Homologen, die an sich stärkere Kurarewirkung haben, die Wirkung der niederen aufheben. Daß Marshall etwa gleichzeitig mit dem Atemstillstand eine Aufhebung der indirekten Erregbarkeit fand, erklärt sich daraus, daß er viel größere Dosen verwendete als die übrigen Beobachter. Die von Marshall beobachteten Stillstände waren sicher zum Teil durch Kurarelähmung der Atemmuskulatur bedingt. Die typischen Stillstände treten aber schon bei viel niedrigeren Dosen auf, bei denen eine Lähmung der Nervenenden nicht in Frage kommt. Denn die Verhältnisse liegen nicht so, daß die Nervenendigungen im Zwerchfell für die Kurarewirkung des TMM empfindlicher sind als die der anderen Muskeln, wie es Hayashi und Muto für das Coniin, und Iwakawa und Kimura für das Tentrodontoxin nachgewiesen haben.

1) Anmerkung: Ausführlicher sind die Versuche in der Dissertation des einen von uns (Achenbach) mitgeteilt.

Das geht aus Marshalls eigenen Kurven hervor. Figur 1 seiner ersten Arbeit zeigt, daß die Respiration schon wieder im Gang ist, wenn die Muskulatur des Vorderbeins indirekt noch vollkommen unerregbar ist. Die Verhältnisse liegen also bei TMM ebenso wie für das Kurarin, das die Atemmuskulatur auch zuletzt lähmt. Vor allem sind mit Marshalls Anschauungen auch seine Resultate mit TÄÄ nicht vereinbart. Figur 3 seiner zweiten Arbeit (S. 392) zeigt bei



Kurve 4. Kaninchen, 1,2 kg Gewicht. Verhinderung des TMM-Stillstandes durch TÄÄ.

starker Kurarewirkung am Vorderbein (Katze) eine so gut wie unveränderte Atemkurve. Es spricht auch gegen Marshalls Ansicht, daß nach den Untersuchungen Pohls die quartären Papaverinbasen, die keine Kurarewirkung haben, Atemstillstände hervorrufen, die mit dem typischen TMM-Stillstand genau übereinstimmen. Eine Stütze für seine Hypothese sah Marshall darin, daß es ihm nicht gelang, den Atemstillstand durch Kokain aufzuheben. Es ist das wohl auch eine Folge seiner zu großen Dosen. In unseren Versuchen konnten wir in Bestätigung der Beobachtungen Tappeiners und Jodlbauers regelmäßig mit Kokain den Atemstillstand aufheben oder wenigstens

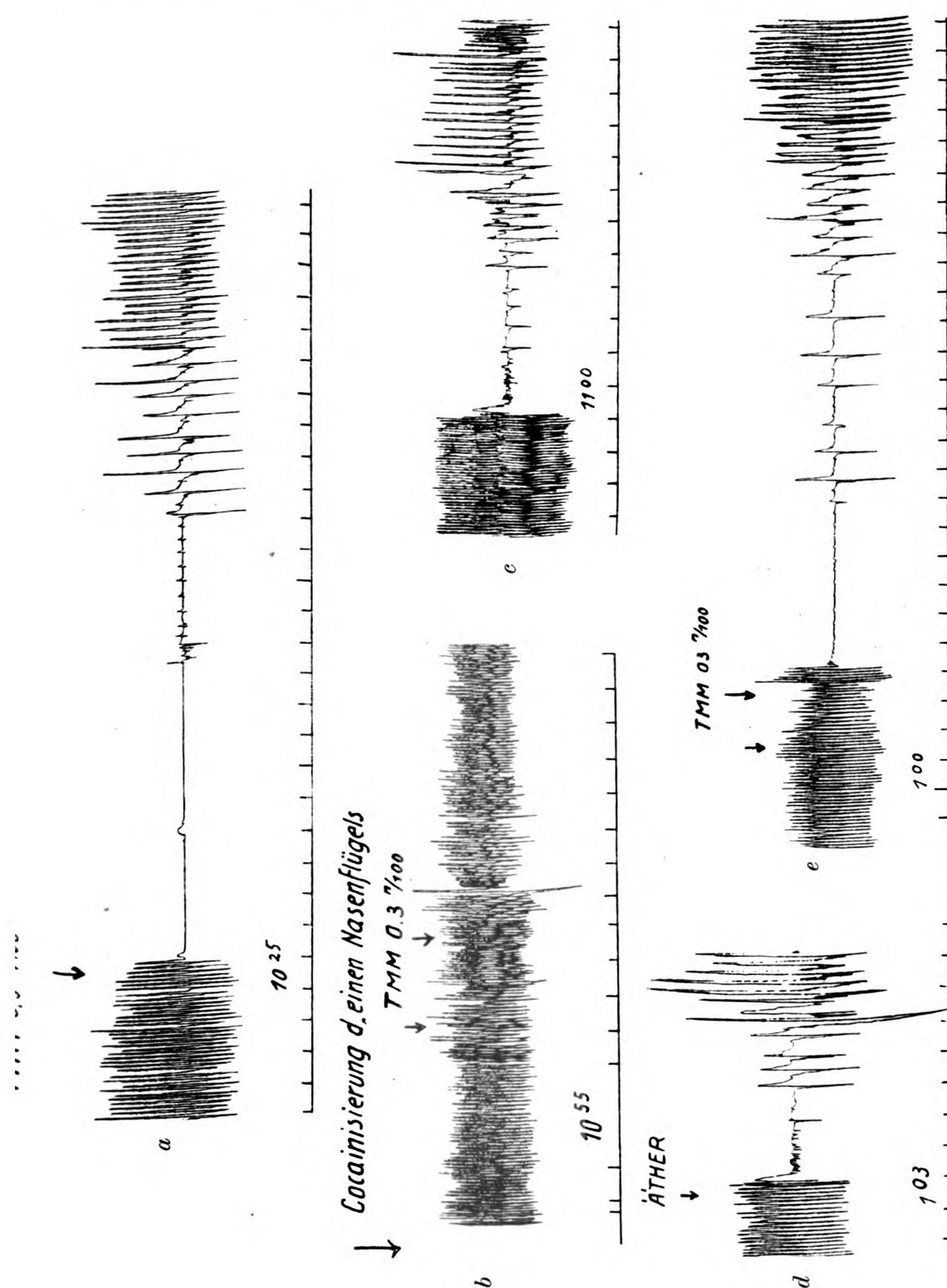
erheblich reduzieren. In der Deutung dieses Versuchs müssen wir uns aber der Ansicht Pohls anschließen, denn es gelang uns durch einen sehr einfachen Versuch, die Kokainwirkung als resorptiv nachzuweisen.

Wir wiederholten den Tappeinerschen Versuch mit dem Unterschied, daß wir nur das eine Nasenloch kokainisierten (5—10%ige Lösung). Der Ätherstillstand trat danach prompt ein, während TMM unwirksam geworden war (Kurve 5). Eine Erregung der Atmung durch das resorbierte Kokain war dabei nicht zu konstatieren.

Da die niederen quartären Basen den Parasympathikus erregen, so war schließlich noch zu erwägen, ob der Atemstillstand nicht durch eine krampfhafte Kontraktion der Bronchiolen zustande kommt, zumal derartiges beim Muskarin bekannt ist. Demgegenüber ist hervorzuheben, daß die Symptome beim »Muskarinasthma« ganz andere sind als beim Stillstand beispielsweise durch TMM. Dort dyspnoische angestrengte Atembewegungen, die zu Lungenblähung führen, hier absolutes Fehlen des Atemimpulses und Stillstand in Exspirationsstellung. Es zeigte sich, daß durch kleine Cholinmuskarindosen (0,6—1,2 ccm n/100 [0,3—0,6 mg pro Kilogramm] bei einem sehr empfindlichen, 3 kg schweren Kaninchen, bei dem 0,3 ccm n/100 TMM die Atmung für 70 Sekunden stillstellte) sich kurze Atemstillstände von 2—5 Sekunden nach Art des TMM hervorrufen ließen, bei weniger empfindlichen Tieren, bei denen TMM 0,1 n/100 pro Kilogramm einen Stillstand von 12 Sekunden verursachte, hatte die 2—4fache Muskarindose nur eine geringe Vertiefung der Atmung zur Folge. Die Wirkung des Cholinmuskarins auf die Speichelsekretion übertraf dagegen in beiden Fällen sehr bedeutend die des TMM, wieder ein Beweis, daß die Wirksamkeit verschiedener Homologen an verschiedenen Angriffspunkten nicht parallel gehen. Daß es sich beim Atemstillstand durch kleine Cholinmuskarindosen auch um etwas anderes als Muskarinasthma handelt, geht daraus hervor, daß Atropin ihn nicht beseitigt, im Gegensatz zu seiner prompten antagonistischen Wirkung gegenüber der Bronchiolenkontraktion.

Wir schließen uns demnach der Pohlschen Ansicht an, daß die quartären Basen zentral angreifen, nur können wir nicht dem beistimmen, daß es sich um eine »zentrale Lähmung des Respirationszentrums« handelt, sofern damit eine direkte Lähmung des Atemzentrums selbst gemeint ist. Einer derartigen Annahme widersprächen die feineren Einzelheiten des Vergiftungsbildes, wie sie uns die Arbeiten Tappeiners und Jodlbauers kennen gelehrt haben: der krampfhafte Verschluß der Stimmbänder und die Exspirationsstellung

des Thorax während des Stillstandes, die beide Zeichen einer Erregung, nicht einer Lähmung sind. Über den Ort dieser Erregung erlauben unsere Versuche keine Schlüsse zu ziehen. Es erscheint



Kurve 5. Kaninchen, 2,6 kg Gewicht. *a* 10^{h} 25′ Stillstand durch 0,3 ccm n/100 TMM. *b* 10^{h} 55′ Ausbleiben des Stillstands nach Kokainisierung des linken Nasengangs. *c* 11^{h} 00′ Wirksamkeit von Äther nach einseitiger Kokainisierung. *d* 1^{h} 03′ Ätherstillstand. *e* 1^{h} 10′ TMM-Stillstand.

uns unwahrscheinlich, daß ein innerer Zusammenhang des TMM-Stillstandes mit dem Kratzschmer-Heringschen Reflex besteht, etwa in der Weise, daß von irgendeiner Stelle der Reflexbahn aus der Mechanismus in Tätigkeit gesetzt wird. Atembewegungen und Blutdruck werden von den einzelnen Homologen sicher in ganz verschiedener Weise beeinflußt werden.

Die Arbeit wurde mit Mitteln der Rockefeller-Stiftung ausgeführt.

Literatur.

1. Dufaux, Dissertation Berlin 1888 (zit. nach Jodlbauer). — 2. Hayashi und Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47, S. 209. — 3. Jodlbauer, Arch. internat. de pharmakodynamie 1900, Bd. 7, S. 183. — 4. Iwakawa und Kimura, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 93, S. 305. — 5. Kratzschmer, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1870, Bd. 2, S. 147. — 6. Külz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 98, S. 339. — 7. Löwenhart, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1913, Bd. 5, S. 515. — 8. Marshall, Transactions of Roy. Soc. of Edinbourgh 1913/14, Bd. 50, I. S. 17, II. S. 379, III. S. 481. — 9. Pohl, Arch. internat. de pharmakodynamie 1904, Bd. 13, S. 379. — 10. Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37, S. 325.

V.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn.

Über Serum- und Organlipasen und ihre Chininempfindlichkeit bei experimenteller Organschädigung durch Hunger, Röntgenbestrahlung und künstlichen Ikterus.

Von

Dr. **Franz Krömeke,**

Assistent der Poliklinik.

(Eingegangen am 8. VII. 1923.)

»Jeder wirkliche Fortschritt unserer Kenntnisse des Stoffwechsels beruht auf einer eingehenden Erforschung der intermediären Vorgänge und ihrer Störungen«, sagt Krehl in seiner Pathologischen Physiologie. Die größte Rolle im intermediären Stoffwechsel spielen zweifellos die verschiedenen Organ- und Blutfermente. Wir würden deshalb in die krankhaften Funktionsstörungen der inneren Organe einen weit besseren Einblick bekommen, wenn es gelänge, bei pathologischen Zuständen im Blut, dem verhältnismäßig leicht zugänglichen Untersuchungsmaterial, eine spezifische Änderung in der Zahl oder Qualität seiner Fermente nachzuweisen. Abderhalden (1) hat auf Grund seiner ausgedehnten Forschungen die Tatsache festgestellt, »daß der Organismus, wenn ihm artfremde Stoffe einverleibt werden, diesen durch Abbau ihre spezifische Struktur zu nehmen bestrebt ist«. Dieser Abbau wird eingeleitet durch Mobilmachung von sogenannten Abwehrfermenten. Aus der großen Diskussion über die Existenz und Natur dieser Fermente sowie über die Bedeutung der Abderhaldenschen Reaktion für die praktische Medizin soll an dieser Stelle nur die Ansicht Guggenheimers (2) erwähnt werden, der die Abderhaldenschen Fermente aufgefaßt haben will nicht als eine Reaktion des Organismus gegen blutfremde Substanzen, sondern »als eine primäre Abgabe spezifischer Organfermente an die Blutflüssigkeit«.

Da es bis heute noch nicht gelungen ist, ein Ferment rein darzustellen wegen der ungeheuren Schwierigkeiten, die die Isolierung

von dem Substrat und den Beimischungen macht, da es fernerhin noch der Klärung bedarf, »ob es möglich ist, die verschiedenen Enzyme als chemisch individuelle Stoffe ihrer Menge nach zu bestimmen, oder ob sich die Wirkung der Enzyme oder mancher von ihnen in unbestimmbarer Weise aus einer Konstellation von Kolloiden ergibt« (Willstätter 3), so war die Fermentforschung, wenigstens in der menschlichen Pathologie, in der letzten Zeit etwas ins Stocken geraten.

Durch ein neues und anscheinend sehr fruchtbares Moment haben nun Rona und seine Mitarbeiter diese Frage wieder in Fluß gebracht, indem sie in mehreren grundlegenden Arbeiten, die in der Biochemischen Zeitschrift erschienen sind, nachgewiesen haben, daß es möglich ist, gleichartig wirkende Fermente in einem Gemisch auf dem Wege der Giftanalyse zu trennen und ihre Herkunft aus den einzelnen Organen festzustellen. Bei der außerordentlich weittragenden Bedeutung, die eine Identifizierung von einzelnen, bei krankhaften Zuständen im Blut auftretenden Organfermenten für die Diagnostik innerer Erkrankungen haben muß, war es von großem Interesse, sich zunächst im Tierexperiment mit dieser Frage zu beschäftigen, um zu entscheiden, ob bei experimenteller Organschädigung eine Ausschwemmung der betreffenden Organfermente ins Blut nachzuweisen ist.

Rona und seine Mitarbeiter haben sich bei diesen Studien mit der Lipase, dem fettspaltenden Ferment des Blutes und der Organe, befaßt.

Die fettspaltende Fähigkeit des Serums oder des betreffenden Organextraktes wird nach Rona und Michaelis (4) durch Veränderung der Oberflächenspannung einer gesättigten wässerigen Lösung von Tributyrin, einem stark oberflächenaktiven Glyzerinester, nachgewiesen. Bei der durch die Lipase hervorgerufenen Hydrolyse des Tributyrins entstehen Spaltungsprodukte, Glyzerin und Buttersäure, die auf die Oberflächenspannung des Wassers keinen Einfluß haben. Das eventuell als Zwischenprodukt auftretende Monobutyrin soll nach Rona und Ebsen (5) wegen der in Frage kommenden geringen Konzentration ebenfalls ohne Wirkung sein. Willstätter (3) dagegen macht der Methode zum Vorwurf, daß die als Zwischenprodukte entstehenden Di- und Monobutyrine nicht mitberücksichtigt würden und behauptet, daß infolgedessen gerade bei geringen Spaltungen große Fehler entstehen könnten. Vom praktischen Standpunkt aus betrachtet hat jedenfalls die stalagmometrische Methode von Rona und Michaelis gegenüber der maßanalytischen Bestimmung der bei der Verseifung entstehenden Fettsäuren den Vorteil der Einfachheit und hinreichend großer Genauigkeit, so daß sie heute für den klinischen Gebrauch ausschließlich in Frage kommt. Eine gewisse Einseitigkeit muß man allerdings mit in Kauf nehmen, da von allen zu solchen Untersuchungen geeigneten Fetten nur das Tributyrin

soweit löslich ist, daß eine hinreichend große Differenz der Tropfenzahl zwischen Lösung und Lösungsmittel möglich ist (Davidsohn 6). Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß es noch andere, gegen höhere oder niedere Ester gerichtete Fermente gibt, die auf diese Weise nicht erfaßt werden können (Olsen und Götte 7). Die Methode soll uns ja auch keine Vorstellung geben von dem wirklichen Ablauf der Fettverdauung, sondern nur zur experimentellen vergleichsmäßigen Prüfung lipolytischer Prozesse dienen (Davidsohn 6).

Mit dieser stalagmometrischen Bestimmung der Oberflächenspannung wurden von Rona (8) fettspaltende Fermente nicht nur im Blute, sondern auch in der Leber, in den Nieren, Lungen, in der Milz, im Magen und in der Darmschleimhaut festgestellt.

Vor kurzem ist Rona nun der außerordentlich wichtige Nachweis gelungen, daß einzelne Organlipasen durch verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Giften, vor allem Chinin und Atoxyl, von der Serumlipase zu unterscheiden sind. Während nämlich die Lipase des normalen Menschenserums durch Spuren von Chinin vergiftet wird (9), ist die Leberlipase gegen Chinin völlig unempfindlich (10). Magen- und Pankreaslipase werden wiederum von Chinin gehemmt (11). Gegen Atoxyl zeigen die fettspaltenden Fermente ebenfalls ein charakteristisches Verhalten. Wir haben uns im folgenden nur mit der Chininempfindlichkeit der Fermente beschäftigt.

Als Versuchstiere wählten wir Hunde, da wir bei ihnen eine weitgehende Ähnlichkeit mit menschlichen Verhältnissen vorfanden. Während nach Rona und Reinicke (9) bei Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen große Dosen von Chinin. hydrochl. zur Vergiftung der Serumlipase nötig sind, genügten in unseren Versuchen beim Hunde, ebenso wie beim Menschen, bereits Spuren dieses Salzes, um die fettspaltende Wirkung zu hemmen. Wir richteten uns in der Versuchsanordnung genau nach der von Rona, Petow und Schreiber (12) angegebenen Methodik.

Das Blut wurde anfangs durch Punktion der Vena femoralis, später durch Anschneiden der Ohrvene gewonnen. Wir benutzten nur klares, nicht hämolytisches Serum.

In zwei Bechergläsern wurden je 3 ccm Serum mit 3 ccm Regulatormischung versetzt (m/3 primäres Natriumphosphat und m/3 sekundäres Natriumphosphat im Verhältnis 1 : 14, $p_H = 7{,}6$ [kontrolliert mit Indikatoren nach Michaelis]). Zu dem einen wurden 5 mg Chinin. hydrochl. (= 1 ccm einer 0,5 % Lösung), zu dem anderen 1 ccm Aqua dest. gegeben. Nach $^1/_2$ Stunde wurden je 50 ccm einer gesättigten Tributyrinlösung hinzugefügt (5 Tropfen Tributyrin Kahlbaum mit 1 Liter Aqua dest. mindestens 2 Stunden geschüttelt, dann filtriert). Die Tropfenzahl bestimmten wir jedes Mal sofort nach der Mischung und nach 30, 60 und 90 Minuten wiederum. Die Tropfenzählung wurde mit der von Rona und Michaelis angegebenen,

mit einem Reservoir versehenen Tropfpipette vorgenommen, die wir zur senkrechten Fixierung in eine Klammer spannten. Am oberen Ende wurde ein durchbohrter Stopfen mit Schlauch und Mundstück aufgesetzt, um die Pipette bequemer füllen zu können. Wir benutzten immer die gleiche Pipette, deren Tropfenzahl für Aqua dest. 96, für gesättigte Tributyrinlösung durchschnittlich 131 betrug. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur von 17—18° C vorgenommen.

Es zeigte sich, daß die Tropfenzahl in den ersten 90 Minuten ungefähr gleich blieb, daß also beim normalen Hund eine Vergiftung der Serumlipase durch 5 mg Chinin in 57 ccm Gesamtflüssigkeit eingetreten, während in dem Kontrollversuch ohne Chinin die Spaltung des Tributyrins in der gleichen Zeit bis zum Wasserwert fortgeschritten war. Nach mehreren Stunden tritt auch bei Chininzusatz eine Verminderung der Tropfenzahl auf, die allmählich bis zur Wasserzahl abfällt.

Als besonders wichtig stellte sich bei mehrfachen Kontrollversuchen der Umstand heraus, daß nur frisch bereitete Tributyrinlösung verwendet wurde. Bei 24 Stunden alter Lösung, die bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden war und fast dieselbe Tropfenzahl behalten hatte wie die frische Lösung, förderte nämlich die gleiche Versuchsanordnung mit dem gleichen Serum, der gleichen Puffermischung und der gleichen Chininmenge ganz verschiedene Werte zu Tage, so daß auf diese Weise eine Chininresistenz des betreffenden Serums vorgetäuscht werden könnte. Das folgende Beispiel möge die Wichtigkeit dieser Befunde illustrieren:

Versuch A: Frische Tributyrinlösung: 131 Tropfen,
» B: 24 Stunden alte Lösung: 128 »

In beiden Versuchen wurden zu 3 ccm Serum 3 ccm Puffermischung und 1 ccm 0,5% Chininlösung, bzw. 1 ccm Aq. dest. gegeben.

	mg Chinin in 57 ccm	Tropfenzahl nach 3	30	60	90 Min.
A. Frische Tributyrinlösung 50 ccm	5	121	121	121	120
	0	121	112	106	96
B. Alte » 50 »	5	120	115	113	110
	0	119	104	96	—

Dasselbe wurde in mehrfachen Kontrollen beim Menschenserum beobachtet. Es ist also zu allen Untersuchungen nur frisch bereitete Tributyrinlösung zu gebrauchen.

Bei den zahlreichen Lipasebestimmungen, die wir an Hundeserum und -organen vorgenommen haben, zeigte es sich immer wieder von

neuem, wie schwer es ist, eine sichere Grenze zwischen Chininresistenz und Chininempfindlichkeit einer Lipase zu ziehen, da ein geringer Tropfenunterschied sich öfter findet. Dazu ist die Oberflächenspannung von zu vielen äußeren Faktoren abhängig.

Da es z. B. unmöglich ist, die Pipette nach jeder einzelnen Bestimmung wieder zu trocknen, andererseits aber die an den Wänden haften bleibenden Spuren der vorher untersuchten Flüssigkeit einen erheblichen Fehler bedingen können, so ist es unbedingt notwendig, die Pipette vor jeder neuen Untersuchung zunächst mehrere Male mit Aq. dest. und dann mit der zu untersuchenden Flüssigkeit durchzuspülen.

Trotzdem werden manchmal noch zweifelhafte Befunde erhoben. Auch Simon (13) weist in einer kürzlich erschienenen Arbeit darauf hin, daß fließende Übergänge bestehen und daß bei normalen Fällen Unterschiede von 4—5 Tropfen gesehen werden. Er hat nach diesen Erfahrungen die Grenze bei 6 Tropfen gezogen und alle die Lipasen als Chininresistenz bezeichnet, bei denen im Laufe von 90 Minuten die Tropfendifferenz nach Chininzusatz größer als 6 war. Wir glauben ebenfalls, daß man, um sichere Resultate zu haben, bei Zimmertemperatur mindestens 6 Tropfen Differenz unter genauer Beobachtung der oben angeführten Bedingungen verlangen muß.

Die Lipasewerte, berechnet nach der Spaltungsgeschwindigkeit, die nach Rona (5) proportional der Fermentmenge verläuft, sind beim gleichen Hunde ziemlich konstant, schwanken aber, ähnlich wie beim Menschen, bei verschiedenen Individuen recht erheblich. Abderhalden und Lampé (18) haben beim gut genährten, nüchternen Hunde keinen oder nur geringen Gehalt des Serums an Lipase gefunden. Dagegen zeigten alle unsere Hunde, ähnlich wie die Menschen, ob sie gut oder schlecht genährt waren, immer deutlich nachweisbaren Lipasegehalt des Serums.

Trotzdem kann man natürlich alle die in folgenden Versuchen an Hunden erhobenen Befunde nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Das geht auch schon aus den Untersuchungen Abderhaldens und Ronas (1) hervor, die durch Überfütterung von Hunden mit Rüböl eine erhebliche Steigerung der fettspaltenden Fähigkeit des Blutserums fanden, während Bach (28) beim Menschen durch mehrtägige fettreiche Ernährung keine Erhöhung der lipolytischen Kraft des Blutes hervorrufen konnte. Wie kompliziert überhaupt der Fettabbau verläuft, zeigen die Versuche Bangs (14), der bei Fütterung von Hunden mit größeren Mengen Schmalz keine Hyperlipämie, mit Butter oft, mit Olivenöl immer einen starken Anstieg des Blutfettgehaltes erzielen konnte.

Aber im Verhalten dem Chinin gegenüber zeigen die Lipasen des Blutes und, wie wir gleich sehen werden, auch der Organe des Hundes weitgehende Ähnlichkeit mit denen des Menschen.

Die Leber eines gesunden Hundes wurde genau nach der Vorschrift Ronas und Pavlovics (20) zerkleinert, vom Blut befreit und dann mit Kochsalzlösung geschüttelt, ausgepreßt und zentrifugiert. Der so erhaltene wässerige Leberauszug zeigte eine starke fettspaltende Kraft und war gegen 10 mg Chinin, das Rona selbst als obere Grenze angibt, da bei höherer Konzentration die Oberflächenspannungserniedrigung des Chinins selbst die Klarheit der Versuchsergebnisse stört, völlig unempfindlich. Unsere Versuchsprotokolle stimmen hier mit denen von Rona und Pavlovic für die Menschenleber mitgeteilten (10) genau überein.

Die Pankreaslipase des normalen Hundes fanden wir ebenfalls in völliger Übereinstimmung mit Rona und Pavlovic (11) sehr chininempfindlich.

Wir haben dann ferner die Milz, die Lungen, die Nieren und den Muskel gesunder Hunde auf Chininfestigkeit untersucht.

Im Preßsaft der Milz, die vorher blutfrei gemacht worden war, fanden wir ein geringes Fettspaltungsvermögen, das von Chinin aufgehoben wurde. Der wässerige Extrakt aus dem Muskel zeigte keine lipolytische Kraft.

Die Nieren und Lungen haben wir genau wie die Leber behandelt und uns einen wässerigen Auszug hergestellt. Bei der Prüfung der Fettspaltung behielten wir der Einfachheit halber dieselbe Puffermischung bei, die wir auch beim Blute verwandten.

In dem außerordentlich verdünnten blutfreien Nierenextrakt zeigte die Lipase nun ähnlich wie in der Leber eine völlige Chininresistenz, wie aus folgendem Protokoll hervorgeht:

3 ccm verdünnter Nierenpreßsaft wurden mit 0,01 g Chinin 1 Stunde stehen gelassen, dann 3 ccm Puffergemisch und 50 ccm gesättigter frischer Tributyrinlösung hinzugefügt. Die Tropfenzahl betrug 120 und nach 30 Minuten 110, nach 60 Minuten 106, nach 90 Minuten 101 Tropfen. Die ohne Chinin angesetzte Kontrolle zeigte die gleichen Tropfenzahlen.

Das Chinin war also auf das Fettspaltungsvermögen des Nierenextraktes ohne Einfluß. Rona, Petow und Schreiber (12) geben selbst an, daß nicht jede chininresistente Lipase als Leberlipase zu deuten sei und nehmen an, daß bei Nephrossn die im Blute auftretende pathologische Lipase aus der Niere stammen könne. Bei Glomerulonephritis und Schrumpfniere fanden sie im Blute keine chininresistente Lipase. Simon (13) erhielt bei Nierenkranken die genau entgegengesetzten Resultate.

Bei der Lunge mußte die Verdünnung noch größer werden, da aus dem außerordentlich blutreichen Organ zur Gewinnung der reinen Organlipase das Blut vorher möglichst entfernt werden sollte.

Das Resultat war hier ein ähnliches wie bei der Nierenlipase: ebenfalls Chininresistenz des fettspaltenden Lungenfermentes.

Zu 3 ccm Lungenpreßsaft wurden 10 mg Chinin gegeben, 1 Stunde stehen gelassen, dann 3 ccm Puffergemisch und 50 ccm Tributyrinlösung hinzugefügt. Die erste Zählung ergab 120 Tropfen, nach 30 Minuten wurden 114, nach 60 Minuten 109 und nach 90 Minuten 98 Tropfen gezählt. Die Kontrolle ohne Chinin zeigte ungefähr gleiches Spaltungsvermögen.

Es fanden sich also nicht nur in der Leber, sondern auch in den Nieren und Lungen fettspaltende Fermente, die auch durch ihr Verhalten dem Chinin gegenüber nicht voneinander zu trennen waren. Es war somit beim Hunde nicht möglich, eine eventuell im Blute auftretende chininresistente Lipase auf ein bestimmtes inneres Organ zu beziehen.

Nach diesen Feststellungen versuchten wir durch experimentelle Organschädigungen zu ermitteln, ob und unter welchen Umständen es möglich sei, daß die chininunempfindliche Lipase aus den Organen in die Blutbahn überträte. Wir wählten dazu die Leber, das Organ, dessen fettspaltendes Ferment die stärkste Wirksamkeit entfaltet hatte.

Zunächst beobachteten wir bei 3 Hunden das Verhalten der Serumlipase im Hungerzustande bei beliebiger Wasserzufuhr. Daß der Hunger auf die Leberzellfunktion einen schädigenden Einfluß ausübt, ist schon seit langem bekannt. Man kann sich wohl vorstellen, daß das Organ, das seines Glykogens fast völlig beraubt wird, der komplizierten Aufgabe, die es nicht nur bei der Verdauung, sondern vor allem im intermediären Stoffwechsel zu erfüllen hat, bei dem erhöhten Zellzerfall mit den zahllosen Abbauprodukten im Hungerzustande auf die Dauer nicht mehr gewachsen ist. Nach den Untersuchungen Junkersdorfs (15) hält die Leber im Hungerzustande das Fett mehr zurück als die ausgesprochenen Fettdepots, das Unterhautzellgewebe, das intramuskuläre Bindegewebe und die Bauchhöhle, die während der Karenz immer fettärmer werden. Man findet deshalb bei abgemagerten Hunden die Leber stets fettreicher als die Muskulatur. Junkersdorf führt dieses darauf zurück, daß während der Hungerperiode Fett auf dem Blutwege von den Depots zur Leber wandert und dort zurückgehalten wird. Darauf weist vor allem die im Hunger und in kachektischen Zuständen oft beobachtete Lipämie hin.

Wir haben in Übereinstimmung mit Bang (14) den Gesamtneutralfett- und Cholesteringehalt des Blutes, den wir als Petrolätherfraktion nach der Bangschen Mikromethode bestimmten, in den ersten 4 Hunger-

tagen bei den einzelnen Hunden wechselnd gefunden, und zwar stellten wir bei einem schlecht genährten Hunde in den ersten Tagen eine dauernde Verminderung des Fettgehaltes fest, während bei zwei gut genährten Tieren, von denen eines als direkt fett bezeichnet werden mußte, die Petrolätherfraktion sofort bei Beginn der Karenz anstieg. Vom 4. Tage an trat bei allen Hunden eine stärkere Lipämie auf. Da bei den hungernden Tieren alle 2 Tage eine Blutentnahme von 15—20 ccm gemacht werden mußte, so ist es nicht ausgeschlossen, daß, wenigstens bei dem kleinen unterernährten Hunde von 3,6 kg Gewicht, die sogenannte Aderlaßlipämie (vgl. Sakai (16) und Edelmann (17) auch eine Rolle spielt. Im allgemeinen nimmt man an, daß das Fett vor seiner Entfernung aus dem Blut in seine Komponenten zerlegt wird. Aus dieser Überlegung heraus haben Abderhalden und Lampé (18) die fettspaltende Fähigkeit des Blutserums hungernder Hunde untersucht und sie stark erhöht gefunden. Sakai (16) führt dagegen die Aderlaßlipämie auf eine Abnahme der Serumlipase zurück.

Wir konnten keine eindeutige Änderung des Lipasegehaltes während des Hungers feststellen.

Jedenfalls zeigte der Lipasewert des Serums keine Beziehungen zum Fettgehalt des Blutes.

Um zahlenmäßig vergleichbare Werte zu erhalten, bestimmten wir nach Rona (5) den Lipasewert durch Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten, da die Geschwindigkeit der Tributyrinspaltung sich als direkt proportional der Fermentmenge herausgestellt hat. Es gilt also für die Geschwindigkeitskonstante k die Gleichung der monomolekularen Reaktion $k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a - x}$, wobei a die ursprünglich vorhandene Tributyrinkonzentration, x die in der Zeit t umgesetzte Tributyrinmenge bezeichnet. Wir nahmen für k den Mittelwert aus drei Bestimmungen.

Bei dem kachektischen Tiere nahm die esterspaltende Fähigkeit mit zunehmendem Kräfteverfall allmählich ab (von $k = 0{,}0073$ auf $k = 0{,}0040$). Wir stimmen hierin mit Magath (38), Bach (22) und Bauer (39) überein, die alle bei der Kachexie eine Herabsetzung des Fettspaltungsvermögens des Serums gefunden haben. Bei den beiden kräftigen Hunden schwankte der Lipasewert in der Hungerperiode zwischen $k = 0{,}0078$ und $0{,}0070$, bzw. zwischen $k = 0{,}0089$ und $0{,}0084$.

Uns interessierte aber besonders die Frage, ob die Leber bei der Regulation des Fettstoffwechsels im Hungerzustande und bei der Assimilisation des zu ihr einwandernden Fettes ihre eigene, chininresistente Lipase ins Blutserum abgibt. Diese Vermutung bestätigte sich nicht.

Das Serum aller 3 Hunde behielt seine volle Chininempfindlichkeit. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß infolge der durch den Hunger bedingten Organschädigung, vor allem der Leber, das fettspaltende Organferment beim Hunde nicht in die Blutbahn übertritt.

Nachdem die Hunde 7 Tage gehungert hatten, führte ich auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Krause eine Röntgenbestrahlung der Leber mit abgestuften Dosen aus und verfolgte nun das Verhalten des lipolytischen Fermentes im Blut.

Die theoretischen Grundlagen der biologischen Strahlenwirkung sind heute trotz der jahrzentelangen Forschung noch keineswegs geklärt. Etwas mehr Licht in dieses dunkle Gebiet scheint eine neue, gut begründete Hypothese Dessauers zu bringen, auf deren große Bedeutung Caspari (19) in einer kürzlich erschienenen Arbeit hinweist. Dessauer hat berechnet, daß bei der größten heute brauchbaren Strahlendosis die absorbierte Energie nur winzig klein ist, daß sie aber Veranlassung gibt zur Entfaltung einer enorm hohen kinetischen Energie, die, an kleinstem Orte konzentriert, sich in Wärme umsetzt (»Punktwärme«). Durch diese an einem Molekül und den dicht benachbarten Zellmolekülen plötzlich auftretende Temperaturerhöhung, die bis über 100° betragen kann, treten in den Zellen, vor allem in den Kernen, Koagulationsvorgänge auf, die zum Zellzerfall führen können. Es wäre nun möglich, daß mit den Zellzerfallsprodukten zugleich die Fermente der Leberzellen in die Blutbahn ausgeschwemmt würden.

Pincussen (20) hat vor einiger Zeit bereits darauf hingewiesen, daß die Lichtstrahlen um so intensiver auf die Fermentbildung einwirken, je kurzwelliger sie sind. Er führt das ebenfalls auf die Überflutung des großen Kreislaufs mit Organfermenten zurück, die bei dem gesteigerten Zellzerfall in die Blutbahn gelangen. Durch Röntgenstrahlen hatte er allerdings im Verein mit Anagnostu (21) keine Änderung der esterspaltenden Fähigkeit des Serums feststellen können. Bach (22) dagegen fand, daß der Lipasewert schon nach einmaliger Röntgenbestrahlung sinkt. Petersen (23) verzeichnet nach Leberbestrahlung sogar eine Vermehrung der Blutlipase. Sokolowski (24) sah das lipolytische Ferment des Serums durch die harten Strahlen des Mesothoriums vermindert, während die weichen Strahlen der Radiumemanation und des Thorium X eine aktivierende Wirkung auf das Ferment ausübten.

Um die Röntgenwirkung auf die Lipase bei Leberbestrahlung mit verschiedener Intensität beobachten zu können, haben wir bei den drei bereits 7 Tage hungernden Hunden abgestufte Strahlenmengen auf die Leber appliziert.

Wir benutzen die Radio-Silex-Apparatur mit Lilienfeldröhre im Röntgenforschungsinstitut der Universität[1]). Alle Bestrahlungen wurden in 23 cm Fokus-Hautdistanz mit 8 M. A. bei 90 Kilovolt mit 1 mm Zn und 1 mm Al-Filterung vorgenommen. Wegen der anatomischen Verhältnisse beim Hunde mit der vielfach gelappten Leber waren wir gezwungen, die Leber von einem rechten und einem linken seitlichen Bauchfelde aus zu bestrahlen.

Hund 1: Mittelgroßer, mäßig genährter, durch die Hungerperiode schwer kachektisch gewordener Fox.

Leberbestrahlung: Zwei seitliche Bauchfelder 6 × 8 cm, 35 % H.E.D. in 4,5 cm Tiefe.

Hund 2: Kräftiger, gut genährter, durch den Hunger kaum angegriffener Schäferhund.

Leberbestrahlung: Zwei Felder wie oben 10 × 12 cm, 100 % H.E.D. in 6 cm Tiefe.

Hund 3: Mittelgroßer, vor der Hungerperiode fetter, jetzt etwas abgemagerter Hund.

Leberbestrahlung: Zwei Felder 6 × 8 cm, 130 % H.E.D. in 5,5 cm Tiefe. Wir haben also einem kachektischen Hunde die sogenannte Reizdosis, einem kräftigen Tiere die volle H. E. D. und einem ehemals fetten Hunde 130 % der H. E. D., eine Dosis, die dicht unterhalb der sogenannten Darmschädigungsdosis liegt, auf die Leber in der Tiefe verabfolgt.

Eine deutliche Wirkung auf die Lipase des Blutserums trat innerhalb der nächsten 4 Tage, in denen die Hunde weiter hungerten, bei keinem der 3 Tiere auf. Wohl schritt die bereits vorher eingetretene Verminderung des Lipasewertes bei dem kachektischen Hunde (s. o.) allmählich weiter fort, aber das Fettspaltungsvermögen bei den beiden übrigen kräftigen Tieren blieb gleich. Wir können also hier die Beobachtungen von Pincussen und Anagnostu (21) bestätigen.

Kurz erwähnt sei an dieser Stelle, daß bei den beiden mit größeren und größten Dosen bestrahlten Hunden ein heftiger, fast 2 Tage andauernder Röntgenkater mit starker Schwäche, Teilnahmslosigkeit und Verweigerung der Wasseraufnahme auftrat, während bei dem wenig bestrahlten Tiere keine derartigen Symptome bemerkbar wurden.

Czepa und Högler (25) haben nach Bestrahlung des Oberbauches stets Röntgenkater mit Störung der Leberfunktion gefunden. Sie ließen die Frage offen, »ob die Leber Stoffe, die sie bei normaler Funktion zurückbehält, nach erfolgter direkter Schädigung durch die Strahlen in den Kreislauf übertreten läßt, wodurch dann vergiftungsähnliche Erscheinungen hervorgerufen werden«, oder aber, ob es sich

1) Herrn Prof. Grebe und Herrn Dr. Zwetsch vom Röntgeninstitut, Herrn Prof. Prym vom Pathologischen Institut und Herrn Privatdozent Dr. Naegeli von der Chirurgischen Klinik sei an dieser Stelle mein verbindlichster Dank ausgesprochen.

um eine »indirekte Schädigung der Leber durch eventuell bei der Bestrahlung frei gewordene Stoffe« handelt. Borak und Kriser (26) konnten bei isolierter Bestrahlung der Leber weder Funktionsstörungen des Organs noch die Symptome des Röntgenkaters nachweisen.

Wir glauben, daß wir bei der Beurteilung der Strahlenwirkung auf die Leber uns stets bewußt sein müssen, daß wir bei der Bestrahlung dieses außerordentlich blutreichen Organes auch mit einer intensiven Einwirkung auf die zirkulierende Blutflüssigkeit zu rechnen haben. Wir können hierauf an dieser Stelle nicht näher eingehen, möchten aber doch kurz darauf aufmerksam machen, daß wir trotz des infolge der intensiven Bestrahlung auftretenden starken Lymphocytenzerfalles keine Anderung des Lipasewertes im Blutserum feststellen konnten. Bergel (29), der die Lymphocyten als die Träger des lipolytischen Ferments ansieht, sucht diesem Einwand von vornherein dadurch zu begegnen, daß er behauptet, die Lymphocytenlipase sei immer spezifisch eingestellt; infolgedessen brauche der Lymphocytengehalt des Blutes nicht dem Lipasegehalt des Serums parallel zu gehen. Andere Autoren (z. B. Davidsohn 6) sind der Ansicht, daß jede Lipase imstande sei, eine gesättigte wässerige Tributyrinlösung zu spalten. Wir begnügen uns an dieser Stelle damit, unseren Befund zu registrieren.

Die Prüfung auf Chininempfindlichkeit der Serumlipase nach der Bestrahlung ergab bei allen 3 Tieren innerhalb der nächsten 4 Tage ebenfalls keine Änderung gegenüber der Norm. Daraus folgt, daß es durch Leberbestrahlung beim Hunde weder durch Reizdosen, noch durch die höchsten in der Praxis möglichen Röntgendosen gelingt, das fettspaltende chininresistente Organferment in die Blutbahn auszuschwemmen.

Zum Beweise, daß das Organferment in der Leber selbst durch die Bestrahlung nicht verändert war, wurden die beiden letzten Tiere (das erste starb vorzeitig an Kachexie) am 11. Hungertage, am 4. Tage nach der Bestrahlung, durch Halsschnitt getötet.

Das chininresistente Ferment, das im Blut nicht nachzuweisen war, fand sich im Leberextrakt bei beiden Tieren in unveränderter Stärke vor.

Die chemische Analyse der Leber[1]) ergab bei Hund 2 den von Junkersdorf (15) nach 11 tägigem Hungern gefundenen Werten entsprechende Zahlen von 11,8 % Fett (berechnet auf 100 g Trocken-

1) Herrn Privatdozent Dr. Junkersdorf vom Physiologischen Institut, der mich bei allen physiologisch-chemischen Untersuchungen freundlichst unterstützt hat, sei an dieser Stelle ganz besonderer Dank ausgesprochen.

substanz) und 0,61 % Glykogen, während die stärker bestrahlte Leber des Hundes 3 den hohen Fettgehalt von 23,5 % und den niedrigen Glykogenwert von 0,15 % aufwies. Der Befund steht noch zu vereinzelt da, um weitergehende Schlüsse daraus ziehen zu können.

Die pathologisch-anatomischen Befunde (Prof. Prym) sind, wenigstens was den direkten Nachweis einer sicheren Röntgenschädigung der Leberzellen anlangt, verhältnismäßig wenig ergiebig. Die Leber ist ja, wie nach den experimentellen Untersuchungen von Krause und Ziegler (27), Hudellet u. a. allgemein angenommen wird, für Röntgenstrahlen wenig empfindlich. »Sie zeigt auch bei größeren Dosen keinerlei sichtbare Veränderung des zelligen Aufbaues« (Krause 28). Die folgenden histologischen Befunde bestätigen diese Angaben vollkommen.

Bei dem an Kachexie 4 Tage nach der Bestrahlung eingegangenen Hunde fanden sich im Magen hämorrhagische Erosionen mit oberflächlicher Nekrose. An den Leberzellen war keine Schädigung nachweisbar.

Die Leber von Hund 2 wies in einem Teil der Leberzellen feine Fetttropfen auf. Die Zellkerne zeigten ebenfalls keine deutliche Veränderung. In fast sämtlichen Kupfferschen Sternzellen ein relativ großer Fetttropfen. Reichlich Fett im Epithel der größeren Gallengänge. Die zentralen Abschnitte enthalten so reichlich feintropfiges Glykogen im Protoplasma der Leberzellen, daß die Zentren der Acini sich schon bei schwacher Vergrößerung als große rötliche Glykogenbezirke abheben. Eisenreaktion: Nur in der Umgebung einzelner Blutgefäße etwas Hämosiderin in der Adventitia.

Der histologische Befund der Leber von Hund 3 (größte Röntgendosis) zeigt eine im ganzen unveränderte Leberstruktur. Die Kerne sind gut färbbar. Die Leberzellen sind unregelmäßig verfettet, vor allem in der Peripherie der Acini. Auch die Gallengangsepithelien sind von mittelgroßen Fetttropfen durchsetzt. In vereinzelten Kupfferschen Sternzellen Gallenpigment. Das Glykogen findet sich nur in geringer Menge, vor allem in den Sternzellen.

Die übrigen Organe der 3 Tiere zeigen keine Besonderheiten.

Es ist eigentlich schwer verständlich, daß ein so hoch differenziertes drüsiges Organ wie die Leber mit solch mannigfaltigen komplizierten Zellfunktionen keine histologisch nachweisbare Schädigung durch größte Röntgendosen erfahren soll. Es liegt hierin zweifellos ein gewisser Widerspruch zur Dessauerschen Theorie der Punktwärme und der infolgedessen angenommenen Koagulations- und Zellzerfallsprozesse. Beim jugendlichen Tiere und besonders beim Embryo wurde ja auch nach Leberbestrahlung regelmäßig Atrophie und Nekrose ganzer Organpartien festgestellt (Kawasoye 34, Fromme 35 u. a.). Beim erwachsenen Organismus mit seiner geringeren Strahlenempfindlichkeit sind die primären Zellschädigungen wahrscheinlich

nicht so groß, um schon nach einigen Tagen mit gewöhnlichen mikroskopischen Methoden sichtbare morphologische Veränderungen zu machen. Sie brauchen eben längere Zeit, um solche Ausdehnung zu bekommen, daß sie im histologischen Präparat nachweisbar werden. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß genauere Untersuchungen der Röntgen-Spätschädigungen der Leber, die bisher noch kaum geklärt sind, uns in dieser Frage weiter bringen (vgl. Aschoff, Krönig und Gauß 36 u. 37, Pasch 30).

Die einzelnen Befunde über die Funktionsstörung der Leber nach Bestrahlung sind, wie oben angeführt, noch völlig widersprechend. Wir haben jedenfalls, auch beim heftigsten Röntgenkater, keinen Übertritt des fettspaltenden Leberfermentes in die Blutbahn feststellen können. Die Organlipase blieb auch nach der stärksten Bestrahlung in der Leber selbst unverändert wirksam.

Rona, Petow und Schreiber (12) gehen in ihrer Arbeit über den Nachweis blutfremder Fermente im Serum von dem Gedanken aus, daß bei Leberaffektionen zugleich mit Gallenbestandteilen auch Leberlipase ins Blut überträte. Sie haben das Serum von 7 ikterischen Kranken untersucht und dabei eine chininresistente Lipase festgestellt. (Es handelte sich 2 mal um einen Ikterus unbekannter Genese, einmal um einen zweifelhaft infektiösen Ikterus, 2 mal um Ikterus catarrhalis und 2 mal um luetischen Ikterus.) Rona und seine Mitarbeiter glauben, daß der Nachweis der Leberlipase im Blute als differentialdiagnostisches Hilfsmittel dienen könnte, um einen hepatogenen von einem hämolytischen Ikterus zu unterscheiden.

Wir haben im Tierexperiment zunächst einen mechanischen Ikterus erzeugt durch Unterbindung und Durchtrennung des Ductus choledochus beim Hund (Operation: Privatdozent Dr. Naegeli). Vor der Operation war im Blut kein Gallenfarbstoff nachweisbar.

Im Anschluß an die Operation haben wir das Tier bei totaler Gallensperre 4 Wochen beobachtet. Am Tage nach der Operation war die direkte Diazoreaktion nach H. v. d. Bergh bereits stark positiv. Den Bilirubingehalt des Serums bestimmten wir nach der Methode von Herzfeld (31) mit der Modifikation von Frigyér (32), die bei Einfachheit der Ausführung den Anstieg des Bilirubinspiegels im Blut gut demonstrierte. In 10 Tagen stieg der Gallenfarbstoffgehalt des Serums auf 100 mg pro 100 ccm Serum und hielt sich dann konstant.

Die Lipasebestimmung wurde anfangs alle 3 Tage, später alle 8 Tage vorgenommen. Am Tage nach der Operation war die Spal-

tungsgeschwindigkeit etwas verlangsamt (von k = 0,0084 vor der Operation auf k = 0,0064); sie erholte sich aber innerhalb dreier Tage völlig und blieb dann während der nächsten Wochen ziemlich gleich (k durchschnittlich = 0,0079).

Die Chininempfindlichkeit der Serumlipase wurde trotz vierwöchiger völliger Gallensperre und reichlichen Übertritts von Bilirubin ins Serum nicht verändert. Eine sichere chininresistente Lipase, die man als Leberferment hätte deuten können, wurde trotz häufiger Untersuchung niemals im Serum festgestellt.

17 Tage nach der Operation trat ein starker serös-galliger Ascites auf. Durch Punktion wurden 4 l klarer, gelblichbrauner Flüssigkeit entleert, deren Bilirubingehalt gleich dem des Blutserums war und ebenfalls direkte Diazoreaktion ergab. Die Ascitesflüssigkeit zeigte deutliche Lipasewirkung, die zwar geringer als die des Blutserums war (k = 0,0055), aber durch Chinin ebenfalls völlig gehemmt wurde.

Die Punktion mußte nach 8 Tagen nochmals wiederholt werden, da der Ascites sich von neuem angesammelt hatte. Die Lipaseuntersuchung ergab ähnliche Resultate.

4 Wochen nach der Operation wurde das stark ikterische, zum Skelett abgemagerte Tier durch Halsschnitt getötet. Die Sektion bewies, daß der Gallenabfluß in den Darm völlig unterbrochen war. Leber und Netz waren mit der Bauchwand verwachsen. In der freien Bauchhöhle fand sich noch etwa 2 l klare, etwas gallig gefärbte Flüssigkeit.

Die Untersuchung der fettspaltenden Organfermente in den frischen Organextrakten ergab völlige Chininresistenz der Leber-, Nieren- und Lungenlipase wie beim normalen Hund.

Die histologische Untersuchung (Prof. Prym) ergab folgenden Befund: Leber: Ausgesprochener Ikterus mit galligen Ausgüssen der Sekretkapillaren in den zentralen Teilen der Acini. In einzelnen Kupfferschen Sternzellen ebenfalls gallige Massen, in anderen Fetttropfen. Reichlich Fett im Epithel der kleineren und größeren Gallengänge. Leber im übrigen fettfrei. Blutkapillaren zum Teil eng, zum Teil mittelweit. Protoplasma der Leberzellen dicht, Kerne unverändert.

Niere: Herdförmige Rundzelleninfiltrate in Rinde und Mark. Albuminurie. Verhältnismäßig wenig Gallenpigment im Epithel einzelner gewundener Harnkanälchen. Unregelmäßig trübe Schwellung eines Teiles der Hauptstücke (in Anbetracht der frischen Fixierung als intravital anzusehen). Kein Fett in der Niere.

Also trotz ausgesprochener Gallenstauung in der Leber und ausgedehnter Nierenschädigung kein Übertritt der betreffenden Organlipase ins Blut.

Nachdem es uns auf dem Wege des mechanischen Gallenabschlusses nicht gelungen war, das fettspaltende Ferment der Leberzellen in die Blutbahn auszuschwemmen, untersuchten wir schließlich noch das Serum und die Organe eines mit Toluylendiamin vergifteten Hundes.

Beim Toluylendiamin-Ikterus handelt es sich nach Rosenthal und Meier (33) um einen Krankheitsprozeß, der sich im retikuloendothelialen System abspielt, also um eine Art des hämolytischen Ikterus, der aber zugleich mit spezifischen Schädigungen der Leberparenchymzellen einhergeht, die sich nicht allein durch die Gallenstase und die pathologische Konsistenz der Gallenflüssigkeit erklären lassen.

Um eine schwere, aber andererseits nicht sofort tötliche Vergiftung zu erzeugen, injizierten wir einem Hunde von 8 kg Gewicht 0,32 g Toluylendiamin in 10 ccm Wasser gelöst subkutan. Das Tier machte nach einigen Stunden bereits einen schwerkranken Eindruck, verweigerte das Futter und nahm auch keine Flüssigkeit mehr zu sich.

Das Serum zeigte nach 24 Stunden den hohen Bilirubingehalt von 176 mg pro 100 ccm Serum (nach Herzfeld); nach 3 Tagen, während deren das Tier keine Nahrung zu sich genommen hatte, war ein außerordentlich starker Ikterus der Haut und Schleimhäute vorhanden mit dem enorm hohen Bilirubingehalt von 252 mg %. Gleichzeitig war die bekannte Hypercholesterinämie entstanden.

Die Cholesterinbestimmung versuchten wir zunächst mit der Mikromethode von Bang, nach der aus der Petrolätherfraktion durch Digitonin das Cholesterin ausgefällt wird. Wegen der zahlreichen möglichen Fehlerquellen haben wir die Methode bald wieder aufgegeben. Auch die kolorimetrische Cholesterinbestimmung erwies sich wegen des starken Bilirubingehaltes des Serums als nicht zuverlässig. Wir bestimmten schließlich nur noch die gesamte Petrolätherfraktion nach Bang und wandten zur Ermittelung des Cholesterinwertes die exakte alte Methode von Windaus an.

Die Petrolätherfraktion war bereits 24 Stunden nach der Vergiftung von 112 mg % auf 190 mg % gestiegen und erreichte nach 3 Tagen den Wert von 285 mg %, von dem das nach Windaus bestimmte Cholesterin allein den Anteil von 206 mg % hatte. Die Lipaseprüfung ergab alsbald nach Einsetzen des starken Ikterus und der Hypercholesterinämie eine starke Verlangsamung der Tributyrinspaltung (k sinkt von 0,01003 auf 0,0059 und schließlich auf 0,00413), die wir vielleicht auf den hohen Cholesteringehalt beziehen dürfen. Es würde hierdurch die Ansicht Edelmanns (17) Bestätigung finden, daß die Blutlipase durch Cholesterinvermehrung gehemmt wird.

Die Chininempfindlichkeit der Serumlipase zeigte sich aber auch bei diesem Übergang so großer Mengen von Gallenbestandteilen ins Blut vollkommen unbeeinflußt. Beim Zusatz von 5 mg Chinin auf 57 ccm Gesamtflüssigkeit blieb innerhalb 90 Minuten die Oberflächenspannung in allen Versuchen völlig gleich. Das Tier wurde 3 Tage nach der Vergiftung getötet.

Leber-, Nieren- und Lungenlipase wurden durch Chinin in keiner Weise gehemmt.

Histologische Befunde (Prof. Prym). Leber: Struktur im ganzen erhalten. Die zentralen Läppchenabschnitte in großer Ausdehnung von gallegefüllten extra- und intrazellulären Sekretkapillaren durchsetzt, so daß etwa die Hälfte der Läppchen in dieser Weise verändert ist. Die Kupfferschen Sternzellen siud mit Gallenfarbstoff angefüllt, und zwar auch in den peripheren Abschnitten der Acini. Dort sind auch zarte, mit Galle gefüllte extrazelluläre Kanalsysteme sichtbar, die wahrscheinlich das zusammenhängende System der Sternzellen darstellen, so daß dieses ganz von Gallenfarbstoff durchsetzt ist. Die Leberzellen der zentralen Abschnitte der Acini sind deutlich homogen trübe und teilweise diffus grünlich-gelblich verfärbt. Die peripheren Leberzellen sind fleckenweise wabig aufgehellt, aber fettfrei. Kerne in allen Abschnitten gut erhalten. Kapillaren eng, blutleer. Niere: Hochgradiger Ikterus mit feinem Gallepigment im Epithel der Hauptstücke. Hellgrüne, körnige Massen im Lumen der Harnkanälchen an der Grenze von Mark und Rinde. In der Marksubstanz, vor allem im mittleren Drittel zwischen Markrindengrenze und Papillenspitzen, sehr reichliche, gallige Zylinder aus grobkörnigen Massen. Diese liegen nicht in den Harnkanälchen, sondern zwischen ihnen (in Lymphgefäßen?). In der Nähe der Papillenspitzen sind diese Zylinder nur vereinzelt. Dort etwas Kalk fleckweise im Interstitium. Kein Fett in der Niere. Blutkapillaren leer und eng.

Lungen: Fleckweise Blut in den Alveolen, sonst ohne Befund.

Der histologische Leberbefund zeigt also in Übereinstimmung mit Rosenthal und Meier (33) neben einer diffusen Infiltration des ganzen Sternzellensystems mit Gallenfarbstoff eine erhebliche Schädigung der Leberparenchymzellen.

Die Niere ist von Gallenfarbstoff dicht infiltriert.

Trotzdem sind die spezifischen Organlipasen nicht ins Blut übergetreten, in den Organen selbst dagegen noch in voller Wirksamkeit vorhanden.

Wenn wir kurz zusammenfassend unsere Befunde überblicken, so war es für uns zunächst von Wichtigkeit, festzustellen, daß wir bei allen von uns untersuchten normalen Hunden deutlichen Lipasegehalt des Serums nachweisen konnten. Das tributyrinspaltende Serumferment wurde beim Hunde, ähnlich wie beim Menschen, durch kleine Chinindosen vergiftet.

In den wässerigen Organextrakten des normalen Hundes erwiesen sich die Pankreas- und Milzlipase als stark chininempfindlich. Im Gegensatz dazu zeigten sich aber nicht nur die Leberlipase, sondern auch die Nieren- und Lungenlipase als völlig chininresistent, so daß es beim Hunde nicht möglich ist, eine eventuell im Blut auftretende chininunempfindliche Lipase auf ein bestimmtes inneres Organ zu beziehen.

Während der Hungerperiode konnten wir keine eindeutige Veränderung des Serumlipasewertes feststellen. Die Serumlipase erwies sich im Hunger als unabhängig von dem Fettgehalt des Blutes. Die spezifischen chininresistenten Organfermente werden infolge der durch den Hunger bedingten Organschädigung nicht in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Nach intensiver Röntgenbestrahlung der Leber, die zu den Symptomen eines heftigen Röntgenkaters führte, tritt keine wesentliche Änderung des Fettspaltungsvermögens des Blutes auf.

Der durch die Bestrahlung hervorgerufene starke Lymphocytenzerfall im Blut bewirkte keine Änderung des Lipasegehaltes.

Durch Leberbestrahlung beim Hunde mit Reiz- und Vernichtungsdosen ist es nicht möglich, den Übertritt der chininresistenten Organlipase in die Blutbahn herbeizuführen. In der Leber selbst bleibt das Ferment ungeschwächt nachweisbar.

Nach Choledochusunterbindung und dadurch bedingter Bilirubinämie bleibt die Serumlipase gegen Chinin voll empfindlich.

Beim Toluylendiamin-Ikterus des Hundes mit stärkster Bilirubinämie und Hypercholesterinämie tritt zwar eine Verlangsamung der Tributyrinspaltung durch das Serum ein; aber die Serumlipase wird dadurch keineswegs chininresistent. Trotz der durch die Vergiftung hervorgerufenen histologisch nachgewiesenen Schädigung der Leberzellen und galligen Infiltration der Nieren treten die fettspaltenden Fermente dieser Organe nicht in die Blutbahn über. Sie bleiben wie beim reinen Stauungsikterus in den Organen unverändert nachweisbar.

Wenn es sich auch gezeigt hat, daß, wenigstens beim Hunde, es nicht möglich ist, auf Grund des verschiedenen Verhaltens dem Chinin gegenüber eine pathologische Blutlipase auf ein bestimmtes Organ zu beziehen, so glauben wir doch, daß die von Rona und seinen Mitarbeitern angegebene Giftanalyse der verschiedenen Lipasen, die ja nicht nur von Chinin, sondern auch von anderen Giften, wie z. B. Atoxyl, in charakteristischer Weise beeinflußt werden, für die klinische Diagnostik eine große Bedeutung erlangen kann.

Um auf dieser Grundlage zu einer exakten »Fermenttopographie« zu kommen, dazu bedarf es allerdings noch mancherlei experimenteller Arbeit und ausgedehnter praktischer Erprobung am Krankenbett.

Literatur.

1. Abderhalden und Rona, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 75. — 2. Guggenheimer, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 2. — 3. Willstätter Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 125. — 4. Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. Bd. 31. — 5. Rona und Ebsen, Ebenda Bd. 39. — 6. Davidsohn, Ebenda Bd. 49. — 7. Olsen und Goette, Ebenda Bd. 112. — 8. Rona, Ebenda Bd. 32. — 9. Rona und Reinicke, Ebenda Bd. 118. — 10. Rona und Pavlovic, Ebenda Bd. 130. — 11. Dieselben, Ebenda Bd. 134. — 12. Rona. Petow und Schreiber, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 48. — 13. Simon, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 16. — 14. Bang, Biochem. Zeitschr. Bd. 91. — 15. Junkersdorf, Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 186. — 16. Sakai, Biochem. Zeitschr. Bd. 62. — 17. Edelmann, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 30. — 18. Abderhalden und Lampé, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 78. — 19. Caspari, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 9. — 20. Pincussen Ergebnisse d. Physiol. 1921, Bd. 19. — 21. Pincussen und Anagnostu, Biochem. Zeitschr. Bd. 128. — 22. Bach, Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 95. — 23. Petersen, zitiert nach Kongreß-Zentralbl. f. innere Med. Nr. 23. — 24. Sokolowski, Strahlentherapie Bd. 6. — 25. Czepa und Hoegler, Med. Klinik 1922, Nr. 34. — 26. Borak und Kriser, Ebenda 1923, Nr. 19. — 27. Krause und Ziegler, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 10. — 28. Krause, Verh. d. deutschen Röntgenges. Bd. 10. — 29. Bergel, Die Lymphocytose. — 30. Pasch, Inaug.-Diss., Bonn 1922. — 31. Herzfeld, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 139. — 32. Frigyér, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 12. — 33. Rosenthal und Meier, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 91. — 34. Kawasoye, Zentralbl. f. Gyn. 1913, Nr. 14. — 35. Fromme, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1917, Bd. 79. — 36. Aschoff, Krönig und Gauß, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 7/8. — 37. Krönig, Gauß und Krinski, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 16. — 38. Magath, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29. — 39. Bauer, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 37.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.

Studien über die Dünndarmperistaltik.

I. Mitteilung: Die Peristaltik bei dauernder Füllung.

Von

Dr. Max Baur,

Assistent am Institut.

(Mit 2 Abbildungen und 7 Kurven.)

(Eingegangen am 28. VI. 1923.)

Versuche über die peristaltischen Bewegungen des isolierten Dünndarmes sind in den letzten Jahren insbesondere von Gayda[1]) Trendelenburg[2]) sowie Uhlmann und Abelin[3]) angestellt worden. Erstere benutzten eine Versuchsanordnung, bei welcher die während der Peristaltik eintretende Änderung der Längsmuskulatur registriert wurde. Gleichzeitig wurden die Veränderungen des Volumens aufgeschrieben. Das eine Ende des Darmes wurde dabei verschlossen.

Bei Versuchen, die ich über die Wirkung einiger Abführmittel anstellte, ist dieser Verschluß des einen Darmendes störend. Er hindert eine rasche Durchspülung des Darmes, die zum Zwecke des Auswaschens des Abführmittels oder anderer Stoffe, deren Wirkung studiert wurde, erwünscht ist. Aus diesem Grunde habe ich zunächst eine Versuchsanordnung für das Studium der peristaltischen Bewegungen am Dünndarm ausgearbeitet, bei welcher, ähnlich wie bei

1) Gayda, Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes von Säugetieren. Archiv f. d. ges. Physiol. 1913, Bd. 151, S. 407.

2) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 55.

3) Fr. Uhlmann und J. Abelin, Beiträge zum Opiumproblem. Zeitschr. für Experimentelle Pathologie und Therapie 1920, Bd. 21. S. 58.

Versuchen von Tyrode[1]) und de Heer[2]) die zu untersuchenden Lösungen durch den Darm geleitet werden konnten.

Bei den orientierenden Versuchen über das Verhalten des Darmes bei der von mir gewählten Anordnung ergaben sich in einigen Punkten Abweichungen von den Ergebnissen anderer Forscher. Die Untersuchungen über die peristaltischen Bewegungen des nichtvergifteten isolierten Darmes erfuhren deshalb eine weitere Ausdehnung, als ursprünglich beabsichtigt war. Die Ergebnisse dieses Teiles meiner Arbeit, sowie die Versuchsanordnung, sollen in dieser Mitteilung geschildert werden.

Versuchsanordnung.

Die Abb. 1 gibt eine schematische Darstellung der Anordnung. Ein etwa 10 cm langes Dünndarmstück wird in körperwarmer Tyrodelösung aufgehängt. Das orale Ende des Darmes ist durch ein Glasrohr und Gummischlauch mit einer Mariottschen Flasche verbunden. Der Darm kann hierdurch unter verschiedene Drucke — je nach der Höhe der Mariottschen Flasche — gefüllt werden. Das anale Ende des Darmstückes ist mit einem etwa 1,5 cm weiten vertikalen Glaszylinder durch ein seitliches Ansatzrohr verbunden. Bei Füllung des Darmes füllt sich dieser Zylinder mit Flüssigkeit und hebt einen Schwimmer, dessen Bewegungen durch einen Hebel übertragen werden. Jede Druckschwankung der Darmfüllung während der Peristaltik bringt er zum Ausdruck. Der Zylinder hat noch ein zweites nach oben gebogenes Ansatzrohr. In diesem steigt während der Peristaltik die Flüssigkeit ebenfalls in die Höhe und fließt, sobald ein bestimmtes verstellbares Niveau — der Überlauf — erreicht ist, in ein zweites, weiteres Vertikalrohr ab. In diesem ist ein Schwimmer, der die abgeflossene Flüssigkeitsmenge auf ähnlichem Wege registriert, wie das erste Schwimmersystem. Die Versuchsanordnung bringt also zum Ausdruck durch den ersten Schwimmer die Zahl der peristaltischen Bewegungen und die Intensität und Dauer einer jeden einzelnen. Der zweite Schwimmer zeigt die Menge der durch den Darm geförderten Flüssigkeit. Beide Registrierungen entsprechen nicht ganz den absoluten Werten. Beim ersten Schwimmer insbesondere deshalb, weil die durch die Peristaltik verursachte Druckschwankung, die die Höhe des Ausschlages bedingt, verkleinert wird durch das Ausfließen von Flüssigkeit aus dem zweiten Ansatzrohr. Der zweite Schwimmer

1) M. V. Tyrode, The mode of action of some purgative salts. Arch. internat. de Pharm. et de Therap. 1910, Bd. 20, S. 205.

2) J. L. de Heer, Zur Theorie der abführenden Wirkung von Magnesiumsulfat. Ebenda 1911, Bd. 21, S. 1.

verzeichnet die ganze aus dem Darm ausgetriebene Flüssigkeitsmenge deshalb nicht vollständig, weil einmal die Höhe des Überlaufes bei der Peristaltik erst erreicht werden muß, und dann, weil beim Auf-

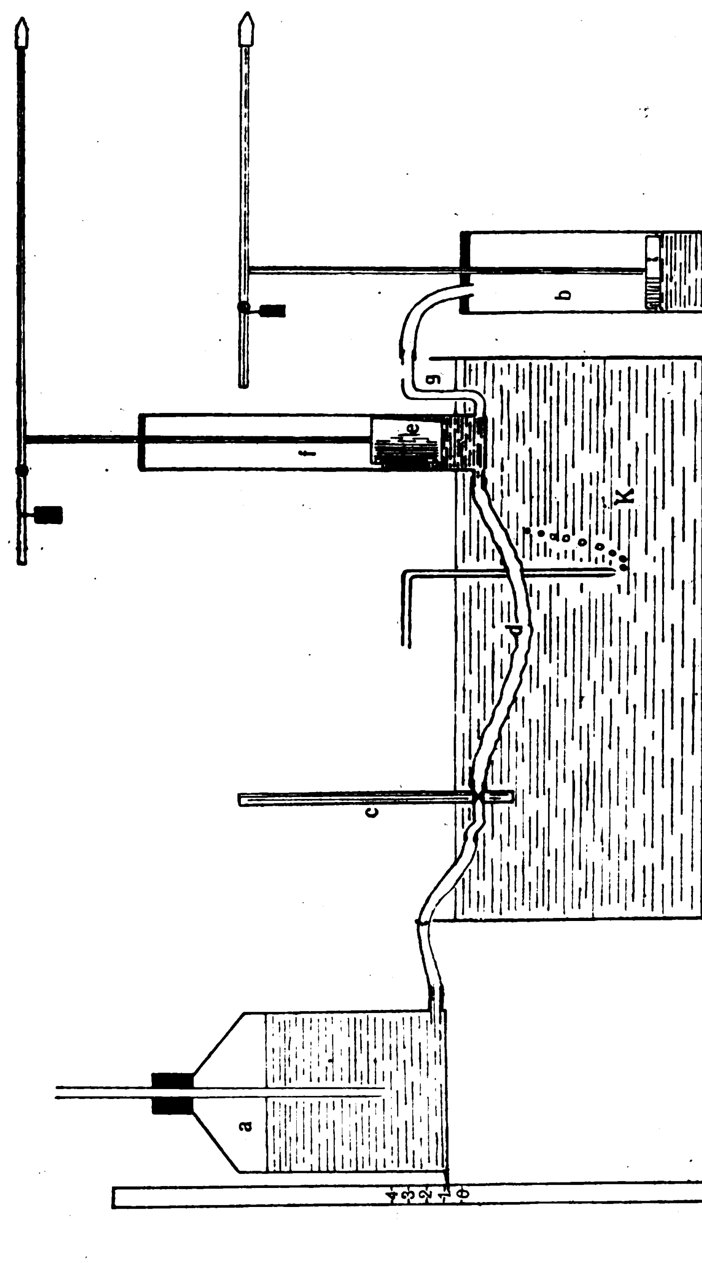


Abb. 1.

hören der Peristaltik nicht nur aus der Mariottschen Flasche, sondern auch aus dem ersten Zylinder Flüssigkeit wieder in den Darm einströmt. Die zuerst genannte Verminderung kann man natürlich vermeiden, wenn man den Überlauf so hoch stellt, daß er während

der Peristaltik nicht erreicht wird. Dieses ist in einigen Versuchen geschehen; die geförderte Flüssigkeitsmenge wird dann nicht registriert. In den meisten Versuchen ist jedoch der Überlauf so gestellt worden, daß Flüssigkeit durch die Peristaltik ausgetrieben werden konnte, da es ja nicht auf die Registrierung der absoluten Druckschwankungen usw. ankam, sondern auf die Beobachtungen der Veränderungen der peristaltischen Bewegungen unter verschiedenen Bedingungen.

Zur Füllung des Darmes wurde Tyrodelösung benutzt. Die Versuche wurden bei 37° C ausgeführt. Geringe Schwankungen der Temperatur (2—3°) haben keinen großen Einfluß. Abkühlung unter 28° C und Erwärmung über 42° C bewirkt eine starke Beeinträchtigung der Peristaltik. Bei 45° C hört dieselbe auf.

Zu den nachstehenden Versuchen wurde der Dünndarm des Meerschweinchens benutzt. Die von Trendelenburg[1]) angegebene Methode, dem Tiere den Darm während der Urethannarkose nach Bedarf stückweise zu entnehmen, hat sich auch bei unseren Versuchen bewährt. Wurde dem Tier der Darm sogleich in toto entnommen, und in Tyrodelösung bei 37° C aufbewahrt, so waren nach einigen Stunden die peristaltischen Bewegungen deutlich schlechter als bei Darmstücken, die sogleich nach Entnahme aus dem Körper benutzt wurden.

Während die peristaltischen Wellen durch den Schwimmer sehr gut übertragen wurden, bringen nicht alle Pendelbewegungen bei der gewählten Versuchsanordnung so starke Druckschwankungen im Darminhalt zustande, daß eine Registrierung erfolgt. Die Beobachtung muß hier die Kurven ergänzen. Läßt man Tyrodelösung in den Darm einströmen, so sieht man bei beginnender Füllung Pendelbewegungen auftreten. Diese nehmen mit fortschreitender Füllung an Intensität zu, so daß sie nunmehr stärkere Druckschwankungen verursachen, die sich auf den Kurven als kleine Ausschläge zu erkennen geben. Diese Steigerung der Pendelbewegung geht weiter bis zu dem Augenblick, in dem die Peristaltik einsetzt. Sind die peristaltischen Bewegungen beendet, so setzen — bei bleibender Füllung des Darmes — sogleich wieder Pendelbewegungen ein. Diese werden allmählich wieder schwächer. Nach einiger Zeit verstärken sie sich spontan wieder und gleichzeitig läßt die Verkürzung des Darmes und die Abnahme seiner Durchsichtigkeit eine Zunahme des Tonus der Längsmuskulatur erkennen. Es folgen dann wieder peristaltische Bewegungen. Läßt man den Darm längere Zeit unter konstanten Bedingungen — ohne ihn zeitweise zu entlasten — arbeiten, so verlieren die Pendel-

1) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 58.

bewegungen allmählich an Stärke und bleiben schließlich — etwa nach 1 Stunde — ganz aus. Dabei zeigt die Längszunahme des Darmes den Tonusverlust der Längsmuskulatur an. Die allmähliche Abnahme und das Aufhören der Pendelbewegungen im Verlauf längerdauernder (über 1 Stunde) Versuche stimmen mit den Beobachtungen überein, die Trendelenburg[1]) bei seinen Versuchen gemacht hat.

Die peristaltischen Bewegungen geben stets einen deutlichen Ausschlag auf der Kurve. Eine Kontrolle durch das Auge ist nur nötig, um die Richtung und den Ort des Beginns der Bewegung festzustellen. In dieser Hinsicht ergaben sich bei unserer Versuchsanordnung einige Abweichungen von den Beobachtungen Trendelenburgs[2]). Während dieser bei seinen, durch stets erneute Dehnung hervorgerufenen peristaltischen Bewegungen niemals eine antiperistaltische Welle beobachtete, habe ich bei meinen Versuchen, in denen der Darm lange Zeit unter dem gleichen Innendruck (ohne zeitweise Entlastung) stand, diese nicht selten beobachtet. Eine Gesetzmäßigkeit für das Auftreten und den Verlauf derselben konnte ich dabei nicht feststellen. Bei manchen Versuchen traten sie häufig auf. Nahezu jede Gruppe peristaltischer Bewegungen begann mit einer antiperistaltischen Welle. In anderen Versuchen blieben sie aus, trotz stundenlanger Beobachtung. Auch der Ort des Entstehens der Antiperistaltik ließ keine Regelmäßigkeit erkennen. Bald nahm sie ihren Ursprung nahe dem oralen, bald nahe dem analen Ende des Darmstückes. Dieses gilt auch für die peristaltischen Bewegungen selbst; die bei meiner Versuchsanordnung bald da, bald dort einsetzten, bisweilen gleichzeitig an zwei Punkten. Dieses kann sowohl an kurzen, wie auch langen Darmstücken eintreten. Oft beobachtet man, daß nicht der ganze Darm arbeitet. Die Peristaltik beginnt für eine größere Anzahl von Wellen an einem bestimmten Punkt und läuft über ein Drittel bis die Hälfte des Darmes. Das andere Stück des Darmes bleibt dabei in Ruhe. Nach einiger Zeit kann dann die Peristaltik über den ganzen Darm sich erstrecken oder der Teil, der vorher in lebhafter Tätigkeit war, bleibt nunmehr völlig ruhig, während der andere Abschnitt jetzt lebhafte Peristaltik zeigt. Durch diese verschiedenen Arten des Ablaufes der peristaltischen und antiperistaltischen Wellen kommt es manchmal zu Interferenzerscheinungen und zu Plateaubildungen auf den Kurven.

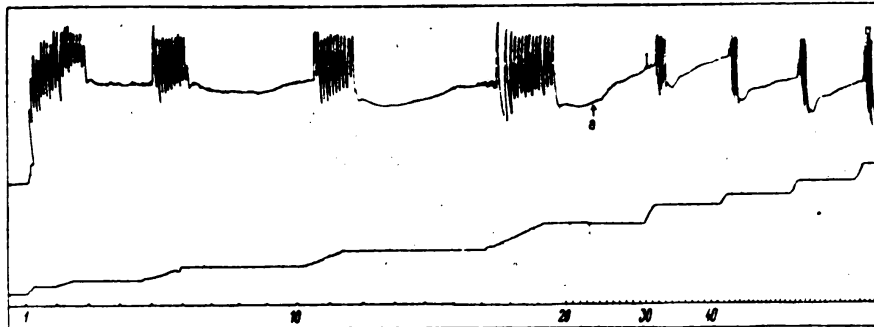
Diese Beobachtungen über Pendel- und peristaltische Bewegungen sind der Schilderung der Kurven vorausgeschickt worden, weil sie

1) P. Trendelenburg, a. a. O., S. 69 und 77.

2) Ebenda.

auf diesen selbst nicht oder nur unvollkommen zum Ausdruck gelangen. Einige weitere Gesetzmäßigkeiten lassen sich auf den folgenden Kurven selbst erkennen:

1. **Peristaltische Bewegungen am isolierten Meerschweinchendünndarm treten stundenlang auf, trotz dauernder Füllung und ohne zeitweise Entlastung.**



Kurve 1.

Die Kurve ist mit der eingangs geschilderten Versuchsanordnung gewonnen. Das Darmstück ist etwa 10 cm lang. Orales und anales Ende in gleicher Höhe, 1 cm unter dem Spiegel des Bades. Zu Beginn des Versuchs ist die Mariottsche Flasche in gleicher Höhe mit dem Darm, wird dann um 2,5 cm gehoben, so daß der Füllungsdruck des Darmes 1,5 cm beträgt. Während des ganzen Versuchs (7 Stunden) wird sie in dieser Stellung gelassen. Der Überlauf liegt 3 cm über dem analen Ende. Zeit in Minuten geschrieben.

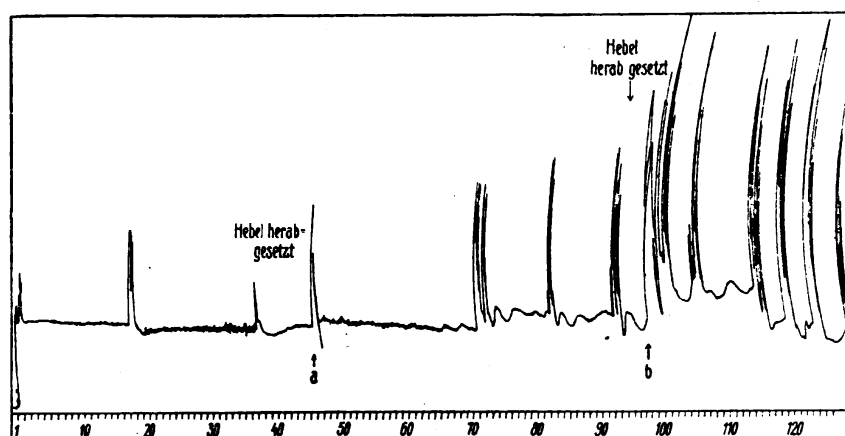
Wird der Darm durch langsames Heben der Mariottschen Flasche gefüllt, so beginnt, nach Überschreiten einer gewissen Füllung, die Peristaltik. Es laufen sogleich mehrere peristaltische Wellen nacheinander über den Darm. Jede dieser Wellen treibt den Inhalt des Darmes in die Schwimmerröhre; der Schwimmer wird dabei gehoben. Nach der ersten oder zweiten peristaltischen Welle ist die Höhe des Abflusses in der Schwimmerröhre erreicht. Jetzt treibt jede Peristaltik Flüssigkeit in das zweite Schwimmersystem. Da der Darm mit der Mariottschen Flasche durch einen weiten Schlauch verbunden ist, erfolgt im wesentlichen durch diese die Füllung des Darmes. Es folgen so mehrere, oft bis zu 12 peristaltische Wellen in schneller Folge aufeinander. Dabei sind, wie die Kurve zeigt, die ersten Wellen meist stärker und laufen über größere Darmabschnitte. Die Verschiedenheit der einzelnen Wellen zeigt auch die Förderkurve. Nach Ablauf dieser Wellen tritt nun eine Pause ein bei unveränderter Füllung des Darmes. Nach einiger Zeit sieht man am Darm verstärkte Pendelbewegungen auftreten. Der Darm verkürzt sich, läßt

eine Steigerung des Tonus der Längsmuskulatur erkennen und nun sieht man plötzlich von neuem eine Gruppe peristaltischer Wellen über den Darm laufen. Dieses Bild — peristaltische Wellen in Gruppen und darauffolgende Pausen — wiederholt sich dann in regelmäßiger Weise.

Einzelne Versuche wurden bis zu 12 Stunden durchgeführt, ohne eine wesentliche Änderung der peristaltischen Tätigkeit zu geben, obwohl während dieser Zeit keine Entlastung erfolgt oder sonst eine Umstellung der Versuchsfaktoren eingetreten war. Die zwischen den Gruppen liegenden Pausen schwanken in den einzelnen Versuchen zwischen 3—40 Minuten (je nach dem Füllungsdruck und dem allgemeinen Tonus des Darmes).

2. Die Häufigkeit und Stärke der peristaltischen Bewegungen sind abhängig vom Füllungsdruck.

Dieses zeigen einmal Versuche, bei denen der Innendruck durch Heben oder Senken der Mariottschen Flasche geändert wurde (Kurve 2).



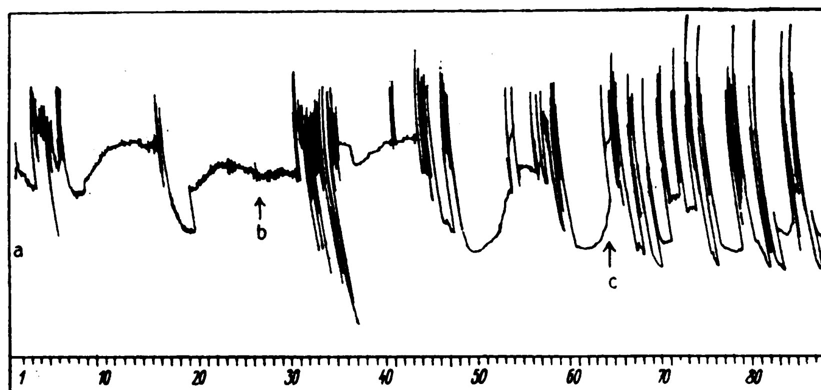
Kurve 2.

Zu Beginn des Versuches steht der Darm unter dem Innendruck 1 cm. Es treten darauf peristaltische Gruppen, unterbrochen von längeren Pausen, auf. Bei *a* wird die Mariottsche Flasche um 0,5 cm gehoben. Hierauf erfolgt nach wenigen Minuten vermehrte peristaltische Tätigkeit. Die Zahl der eine Gruppe bildenden peristaltischen Bewegungen nimmt zu, die Pausen zwischen den Gruppen, die unter dem Anfangsfüllungsdruck etwa 20 Minuten lang dauern, sind unter dem höheren Innendruck etwa um die Hälfte verkürzt. Bei *b* wird die Mariottsche Flasche nochmals um 0,5 cm gehoben. Die Druckerhöhung bringt nach kurzer Zeit wieder eine Verstärkung der Tätigkeit des Darmes. Die Gruppen erfolgen nunmehr etwa alle 5 Minuten. Die Zahl der einzelnen Wellen innerhalb der Gruppen hat noch zugenommen.

Steigerung des Druckes bringt also vermehrte Peristaltik.

Die gleiche Beziehung zwischen Druck und Peristaltik des Darmes zeigen auch ferner Versuche, bei denen in anderer Weise der Füllungsdruck verändert wurde.

Mariottsche Flasche, Schwimmerröhre mit Ausfluß, sowie die beiden Einbindungsstellen des Darmes bleiben hier während des Versuches in gleicher Stellung. Die Änderung der Wandspannung wird erreicht durch Heben oder Senken des Spiegels des Bades, in dem sich der Darm befindet.



Kurve 3.

Mariottsche Flasche steht zu Beginn des Versuches in gleicher Höhe mit dem Spiegel des Bades, orales und anales Ende 4 cm unter demselben. Bei *a* werden 332 ccm Badeflüssigkeit entnommen und dadurch der Spiegel um 1 cm gesenkt. Sogleich Beginn der peristaltischen Wellen. Die Tätigkeit erfolgt auch hier gruppenweise. Bei *b* und *c* wird noch je 166 ccm Tyrodelösung dem Bade entnommen. Die so herbeigeführte Steigerung des Innendruckes um je 0,5 cm haben auch immer eine starke Vermehrung der peristaltischen Tätigkeit des Darmes zur Folge. Wieder werden die Gruppen breiter und die Pausen verkürzt.

Diese Abhängigkeit der peristaltischen Bewegungen von der Größe der Wandspannung haben wir in allen Fällen beobachtet. In Versuchen, in denen die Förderung aufgezeichnet wurde, ließ auch diese die Zunahme der Tätigkeit unter erhöhtem Innendruck erkennen. In einzelnen Fällen werden bei Druckerhöhung die Pausen nicht nur kleiner, sie sind dann auch häufig unterbrochen durch Einzelperistaltiken.

Die Änderung des Ablaufs der peristaltischen Wellen bei Druckerhöhung oder -verminderung tritt meist nicht sofort ein. Erst ein

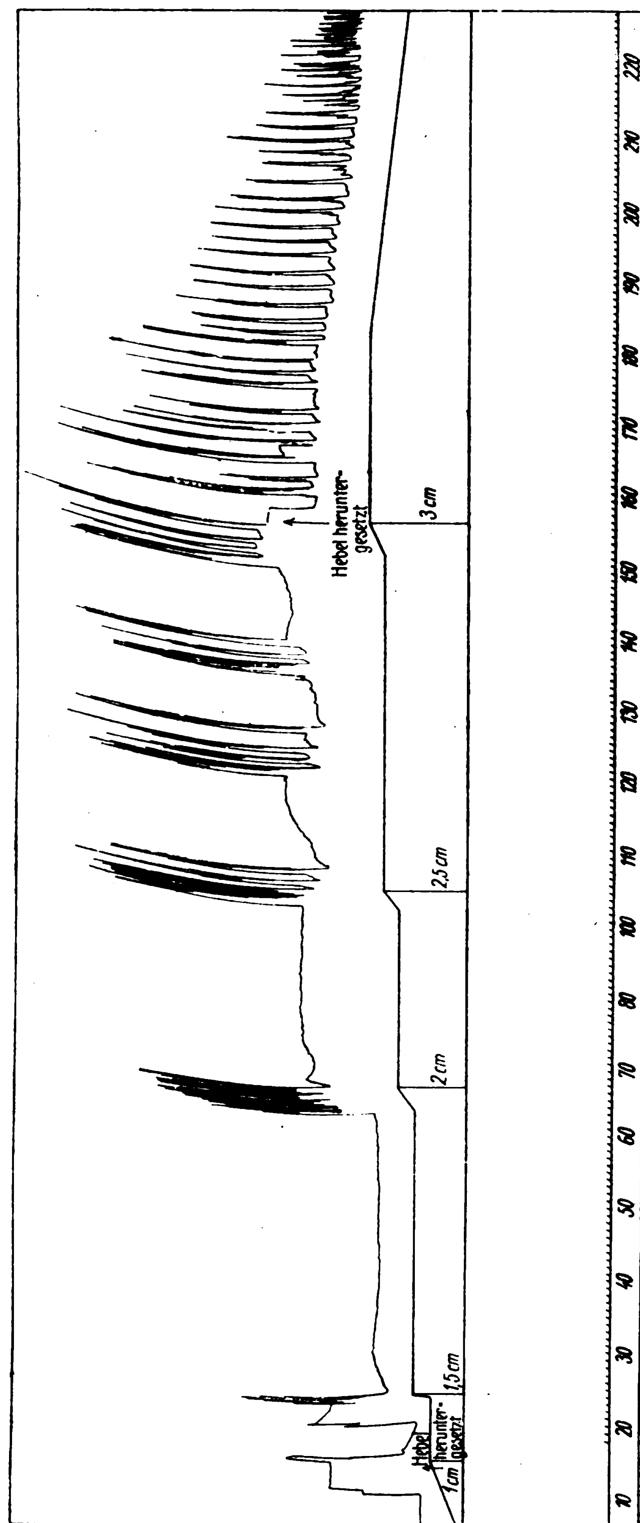
oder zwei Gruppen später tritt sie in Erscheinung. Der Darm braucht also einige Zeit, um sich unter die neuen gegebenen Bedingungen einzustellen.

Steigert man bei diesen Versuchen den Füllungsdruck über eine bestimmte Grenze (etwa 2,5 cm), so zeigt sich eine Verminderung der peristaltischen Tätigkeit, die sich hauptsächlich durch die Abnahme der Größe und Intensität der einzelnen peristaltischen Welle bemerkbar macht. Gleichzeitig führt diese Steigerung nach kurzer Zeit zu einem allgemeinen Verlust des Tonus mit darauffolgender definitiver Ermüdung.

Dieses läßt sich gut zeigen in Versuchen, in denen man den Ausfluß so hoch stellt, daß keine Flüssigkeit ausfließen kann. Hierbei strömt bei Peristaltik aus der Mariottschen Flasche Tyrodelösung in den Darm nach, so daß der Füllungsdruck desselben sich spontan erhöht (Kurve 4).

Mariottsche Flasche, orales und anales Ende des Darmes 1 cm unter dem Spiegel des Bades. Ausfluß 8 cm über demselben. Mariottsche Flasche wird zu Beginn 2 cm gehoben und bleibt während dieses Versuches in dieser Stellung. Die in der Kurve sichtbaren Druckänderungen erfogen selbständig durch Nachfließen aus der Mariottschen Flasche während der Peristaltik. Die erreichten Druckhöhen und ihre Dauer sind in der Kurve nachträglich eingezeichnet.

Auf das Heben der Mariottschen Flasche strömt langsam Flüssigkeit in den Darm ein. Nach 25 Minuten erfolgt eine Gruppe peristaltischer Wellen. Im Verlauf dieser Gruppe fließt aus der Mariottschen Flasche Tyrodelösung nach, so daß nunmehr der Darm unter 1,5 cm Druck steht. 39 Minuten später erfolgt hierauf eine mächtige Gruppe peristaltischer Wellen, in deren Verlauf wieder Tyrodelösung nachströmt, so daß der Druck 2 cm erreicht ist. Unter diesem Druck zeigt der Darm schon nach 25 Minuten eine noch stärkere Gruppe peristaltischer Tätigkeit. Unter den Druckschwankungen derselben wird der Füllungsdruck 2,5 cm erreicht. Der Darm antwortet sofort mit zwei kurz aufeinander folgenden peristaltischen Gruppen von großer Intensität. Bei diesen und den folgenden Peristaltikgruppen fließt keine Flüssigkeit in den Darm nach, so daß sich der Druck längere Zeit, trotz der Arbeit des Darmes, nicht verändert. Es erfolgen dabei ungefähr alle 10 Minuten mehrere große Gruppen peristaltischer Wellen. Diese laufen immer über den ganzen Darm; sie sind betreffs Intensität und Größe noch stärker, als unter dem vorherigen Füllungsdruck. Während der 14. und 15. Gruppe peristaltischer Tätigkeit, 155 Minuten nach Beginn des Versuches, strömt


Hebel heruntergesetzt
3 cm
2,5 cm
2 cm
1,5 cm
Hebel heruntergesetzt
1 cm
10
20
30
40
50
60
70
80
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220

Kurve 4.

nochmals Tyrodelösung aus der Mariottschen Flasche nach, so daß sich der Druck auf 3 cm erhöht. Hierauf folgen in der 160. und 164. Minute noch zwei größere peristaltische Gruppen, die aber im Verlauf ihrer Einzelwellen geringere Intensität aufweisen. Die Gruppen folgen nun rasch aufeinander. Sie sind aber in ihrer Breite viel geringer, ihre Intensität hat bedeutend verloren. Die Hubhöhen dieser Gruppen sind viel kleiner und nehmen im Verlauf des Versuches noch weiter ab. Peristaltische Wellen, die über den ganzen Darm laufen, werden seltener; bald zeigen immer nur einzelne Abschnitte des Darmes peristaltische Tätigkeit. Die Kurve zeigt ein starkes Absinken der Fußpunkte, daß dadurch zustande kommt, daß der Tonus des Darmes abnimmt und dieser mehr Flüssigkeit aufnimmt. Der Füllungsdruck hat sich dabei vermindert. Der Darm hat unter der Einwirkung des 3 cm hohen Füllungsdruckes soviel Tonus verloren, so daß nach 220 Minuten nur noch lokale Einschnürungen auftreten. Peristaltische Wellen über größere Abschnitte werden nicht mehr beobachtet.

Andere Versuche, bei denen der Darm auch unter höheren Druckwerten die Möglichkeit hatte zu fördern, verliefen ebenso. Die Steigerung der Wandspannung über einen Druck von etwa 2,5 cm brachte noch häufige Peristaltik. Diese zeigte aber auch die Abnahme der Größe und Intensität der einzelnen Wellen. Ein großer allgemeiner Tonusverlust des Darmes trat ein. Bei kürzer dauernden Einwirkungen dieses hohen Druckes erholte sich der Darm bei Verminderung desselben sehr rasch und zeigte dann die dem verringerten Druck entsprechende Tätigkeit.

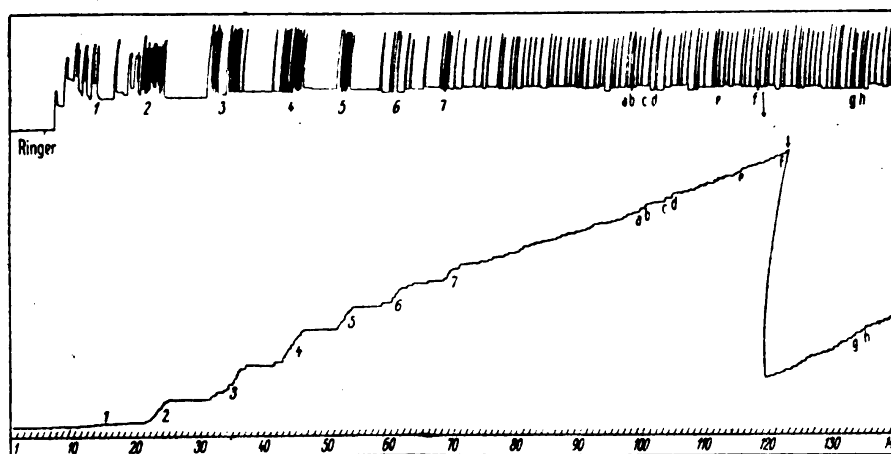
3. Dauernde peristaltische Tätigkeit von großer Regelmäßigkeit, bei der die Gruppen in einzelne peristaltische Bewegungen mit sehr kurzen dazwischen liegenden Pausen aufgelöst sind, erhält man oft, wenn die Füllung des Darmes nach der Peristaltik langsam erfolgt.

Dieses wurde in meinen Versuchen dadurch erreicht, daß der Schlauch zwischen Mariottscher Flasche und Darm gedrosselt wurde.

Anales und orales Ende sind in gleicher Höhe, 1 cm unter dem Spiegel des Bades. Mariottsche Flasche und Ausfluß 1,5 cm über diesem. Der Schlauch ist so gedrosselt, daß vor Einbinden des Darmes 20 Tropfen in der Minute ausfließen.

Bei diesen Verhältnissen zeigt die peristaltische Tätigkeit ein anderes Bild. Es ist nunmehr ein dauernder Ablauf von peristaltischen Wellen zu beobachten. Die gruppenweise Tätigkeit mit langen

dazwischen liegenden Pausen ist verschwunden, so daß in kurzen Abständen eine peristaltische Welle der anderen folgt. Bald nach



Kurve 5.

Beginn des Versuches haben sich die Gruppen in Einzelwellen aufgelöst, die durch sehr kleine Pausen voneinander getrennt sind. Während des ganzen Versuches ist ein außerordentlich regelmäßiger Ablauf peristaltischer Wellen zu sehen. Die Förderkurve zeigt ein stetiges Ansteigen unter Peristaltik.

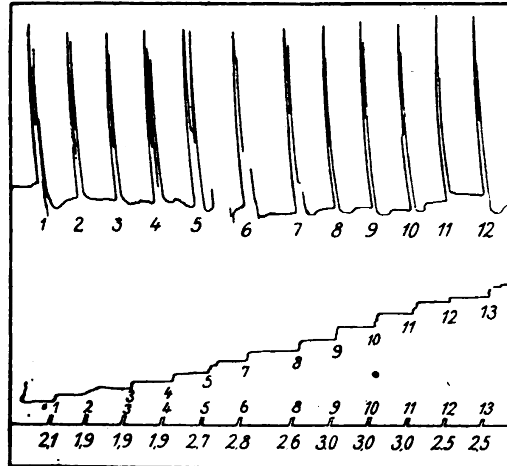
Es gelingt nicht immer, diese regelmäßige Tätigkeit durch Drosselung zu erreichen und das gruppenweise Auftreten mit dazwischen liegenden größeren Pausen zu verhindern. Die einzelnen Darmstücke verhalten sich verschieden. Stets ist aber ein Kürzerwerden der Pausen und das häufige Erscheinen von Einzelperistaltiken zu erzielen.

4. *Dieser regelmäßige Ablauf von peristaltischen Wellen erfolgt immer bei rhythmischer Füllung des Darmes.*

Hierzu diente folgende Versuchsanordnung: Der Darm wird wie ursprünglich aufgebunden. Es wird eine *Mariott*sche Flasche in Form einer Bürette verwendet, die gestattet, die eingeflossene Menge jedesmal genau abzulesen. Der die Bürette und das orale Ende verbindende Schlauch wird durch einen elektromagnetisch zu öffnenden und schließenden Hebel verschlossen gehalten. Damit ist es möglich, die Flüssigkeitszufuhr zum Darm zeitlich genau zu regulieren. Die Registrierung der Peristaltik und der geförderten Flüssigkeitsmengen erfolgt wie in den früheren Versuchen. Die bei Öffnung eingeflossene Menge Tyrodelösung wird abgelesen, und kann so mit der geförderten in Beziehung gesetzt werden.

Orales und anales Ende in gleicher Höhe 1 cm unter dem Spiegel des Bades; Bürette 3 cm über demselben. Öffnung des elektromagnetischen

Hebels in Pausen von 3 Minuten je 10 Sekunden lang. Die auf der Kurve zueinander gehörige Peristaltik, Förderung und eingeflossene Menge sind durch gleiche Zahlen kenntlich gemacht.



Kurve 6.

Beim Öffnen des Hebels strömt sofort Flüssigkeit in den Darm. Hierauf erfolgen eine oder mehrere peristaltische Wellen. Dieser Vorgang wiederholt sich immer wieder. Der Darm arbeitet außerordentlich regelmäßig. Die Zahl der bei jeder Füllung auftretenden peristaltischen Wellen schwankt zwischen 1 und 3; die eingeflossene Flüssigkeitsmenge zwischen 2 und 3 ccm. Die Förderkurve zeigt ebenfalls ein gleichmäßiges Bild.

Die im vorstehenden geschilderten Versuche ergaben folgendes:

1. Der Dünndarm des Meerschweinchens zeigt bei Füllung nach Überschreiten einer bestimmten Reizschwelle peristaltische Bewegungen in Gruppen, unterbrochen von längeren Pausen. Diese Tätigkeit hält stundenlang an, auch wenn während der ganzen Versuchsdauer keine Entlastung des Darmes stattfindet.

2. Die Häufigkeit und Stärke der peristaltischen Bewegungen ist abhängig von der Größe des Füllungsdruckes. Zunahme desselben bringt vermehrte Peristaltik; die Pausen werden kleiner, die peristaltischen Gruppen breiter. Überschreitet der Füllungsdruck jedoch eine bestimmte Grenze (in unseren Versuchen etwa 2,5 cm), so nimmt die Größe und Intensität der peristaltischen Wellen ab. Gleichzeitig tritt ein allgemeiner Tonusverlust ein; die peristaltischen Bewegungen erlöschen allmählich.

3. Langsame Füllung des Darmes (durch Drosselung des zuführenden Schlauches) oder rhythmische Füllung führen zur Verkürzung der

Pausen und bei günstigen Versuchsbedingungen zum Verschwinden der gruppenweisen Tätigkeit. An Stelle der Gruppen treten einzelne peristaltische Wellen.

4. Kurz vor dem Auftreten der peristaltischen Wellen und nach erfolgter Peristaltik sind die Pendelbewegungen (bei dauernder Füllung des Darmes) verstärkt. Dieses gilt nur für Versuche von kürzerer Dauer, da bei langdauernden Versuchen die Pendelbewegungen mit der Abnahme des Tonus der Längsmuskulatur allmählich aufhören.

Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, daß die Peristaltik des Meerschweinchendünndarmes trotz des dauernden Füllungsreizes in einer Form auftritt, in welcher Zeiten intensiver Peristaltik unterbrochen werden von Ruhepausen. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man es zurückführt, einmal auf die von Trendelenburg[1]) gefundene Abhängigkeit des peristaltischen Schwellenwertes vom Muskeltonus, und weiterhin die Annahme macht, daß am Meerschweinchendünndarm bei dauernder Belastung Tonusschwankungen auftreten.

Trendelenburg[2]) konnte bei seinen Versuchen allerdings keine spontanen Tonusschwankungen erkennen. Die Beobachtungsdauer seiner Versuche ist aber vielleicht zu kurz gewesen, so daß ihm diese entgangen sind. Ich habe bei meinen Versuchen derartige Tonusschwankungen am gedehnten Meerschweinchendünndarm regelmäßig, und zwar sowohl der Ring- als auch der Längsmuskulatur beobachten können. Die Tonusschwankungen der letzteren lassen sich auch graphisch registrieren. Hierzu eignet sich meine Versuchsanordnung weniger gut, da diese Schwankungen nur langsam verlaufen und eine Druckverminderung beim Absinken des Tonus oft durch Nachfließen von Tyrodelösung aus der Mariottschen Flasche verhindert wird.

Bei der von Gayda und Trendelenburg benutzten Methode der Längsmuskelschreibung sind sie jedoch deutlich sichtbar, wenn man den Darm dauernd gefüllt hält. Die folgende Kurve 7 gibt einen derartigen Versuch.

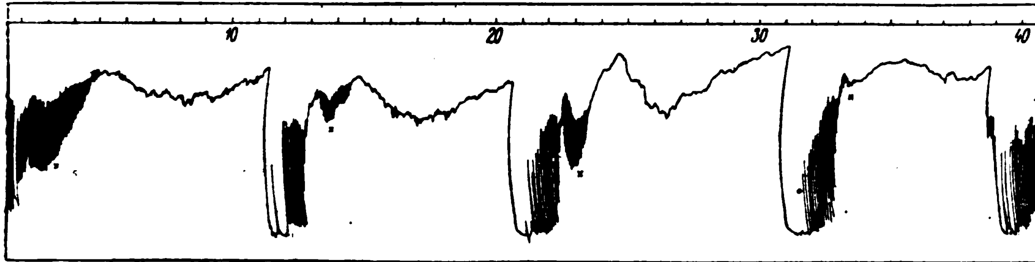
Der Darm steht hier dauernd unter einem Druck von 2 cm. Die Registrierung der Tätigkeit erfolgt durch Längsmuskelschreibung. Das Bild gleicht den früheren Kurven. Deutlicher als dort tritt aber hervor, wie der Tonus nach der Peristaltik absinkt, und dann nach einiger Zeit trotz dauernder Belastung wieder ansteigt.

---

1) P. Trendelenburg, a. a. O., S. 76.

2) Ebenda S. 56.

Ebenso konnte ich derartige Tonusschwankungen am Kaninchendarm beobachten. Am isolierten Katzen- und Hundedünndarm haben



Kurve 7.

Magnus[1]) u. a., am Igeldarm hat Gayda[2]) das Vorkommen von spontanen Tonusschwankungen beider Muskelschichten nachgewiesen. Die oben gemachte Annahme ist also zutreffend.

Das gruppenweise Auftreten der peristaltischen Bewegungen kann man nun einfach dadurch erklären, daß infolge dieser Tonusschwankungen und der Beziehung zwischen Tonus und Reizschwelle der dauernd einwirkende Reiz zeitweise unterschwellig wird.

Im Schema lassen sich diese Verhältnisse durch eine einfache Zeichnung darstellen.

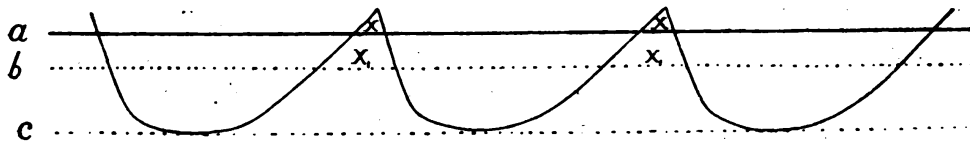


Abb. 2.

Die bogenförmigen Linien stellen in der Zeichnung die Tonusschwankungen vor. Die Gerade *a* entspricht der Reizschwelle eines bestimmten Füllungsdruckes. Bei einem bestimmten Füllungsdruck wird also die Reizschwelle bei ansteigendem Tonus für eine gewisse Zeit überschritten (Strecke X) — Periode der peristaltischen Wellen. Bei absinkendem Tonus wird der Reiz wirkungslos und bleibt es, bis der Tonus wieder beim Ansteigen eine bestimmte Höhe erreicht hat — Periode der Pausen.

---

1) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. I. Mitteil. Pflügers Arch. 1904, Bd. 102, S. 123.

2) T. Gayda, Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes von Säugetieren. Arch. f. d. ges. Physiol. 1913, Bd. 151, S. 407.

b[1]) entspricht in der Zeichnung einem höheren Füllungsdruck, und man sieht ohne weiteres, daß bei diesem Druck x_1 die Periode der peristaltischen Wellen größer wird.

Ferner gibt es einen hohen Druck *c*[1]), bei welchem auch die Reizschwelle innerhalb des Minimums der erreichten Tonusschwankung liegt. Folge muß sein, eine ununterbrochene peristaltische Tätigkeit. Dieses ist in dem Versuch, welchen Kurve 5 darstellt, bei einem Füllungsdruck von 3 cm nahezu erreicht. Es ist natürlich, daß dann der Darm allmählich ermüdet und die Intensität der Einzelperistaltik abnimmt.

Nach den Versuchen Trendelenburgs[2]) scheint der Schluß berechtigt, daß der Tonusverlust, der während der Peristaltik eintritt, sich schneller ausgleicht bei niedrigem Druck wie bei höherem, da Trendelenburg nach Entlastung des Darmes diesen viel schneller wieder anspruchsfähig fand, als wir in unseren Versuchen bei dauernder Belastung.

Bei allmählicher Füllung des Darmes und ebenso bei rhythmischer Füllung ist dieser schnelle Ausgleich des Tonusverlustes bei Entlastung von Bedeutung. Die Verhältnisse nähern sich hierbei den Versuchsbedingungen Trendelenburgs[3]) in gewisser Hinsicht, indem nach jeder Peristaltik eine zeitweilige, wenn auch nicht vollständige (wie bei Trendelenburg) Entlastung eintritt. Dadurch wird schon ein schneller Ausgleich des Tonusverlustes begünstigt. Dazu kommt, daß unter diesen Umständen meist eine Einzelperistaltik oder eine kleine Gruppe auftritt, bei der der Tonusverlust wohl geringer ist als bei den großen Gruppen bei dauernder Belastung. Infolgedessen die regelmäßige, in kurzen Abständen erfolgende Tätigkeit des Darmes.

Die vorstehenden Versuche zeigen, daß die Peristaltik des Darmes bei dauernder Dehnung in mancher Hinsicht ein anderes Verhalten zeigt, als die von Trendelenburg studierte erste Peristaltik, die bei der Dehnung des entlasteten Darmes auftritt. So konnte Trendelenburg[3]) bei diesen ersten peristaltischen Wellen niemals Antiperistaltik beobachten. Die Peristaltik verlief in seinen Versuchen mit größter Regelmäßigkeit vom oralen zum analen Ende; auch folgten sie stets dem Alles- oder Nichtsgesetz. In unseren Versuchen war

1) Die schematische Zeichnung berücksichtigt nicht die Änderung der Tonusschwankung und ihren Verlauf mit steigendem Druck, da genauere Untersuchungen darüber nicht vorliegen; ferner sind außer acht gelassen die Faktoren, die neben Tonus und Reizschwelle die Peristaltik noch beeinflussen können.

2) P. Trendelenburg, a. a. O., S. 76.

3) Ebenda S. 69 und 77.

dies nicht der Fall. Antiperistaltik trat öfters auf; der Ort des Beginns der Wellen wechselte häufig. Die Schlußwellen einer Gruppe waren in der Mehrzahl kleiner, verliefen über kürzere Abschnitte, einelne Darmpartien blieben in Ruhe.

Ferner zeigen die Versuche, daß die peristaltische Tätigkeit des Meerschweinchendünndarmes in ihrer Frequenz und Kontraktionsstärke von der Größe des Füllungsdruckes abhängig ist. Die Spannung der Wand wirkt nicht nur auslösend, sondern auch regulierend. Dieses zeigt sich allerdings nicht sofort, sondern erst im Verlaufe mehrerer Gruppen. Der Darm braucht einige Zeit, um sich der entsprechenden Druckhöhe anzupassen.

Und schließlich lassen unsere Versuche erkennen, daß auch am Meerschweinchendarm der Tonus der Ringmuskulatur bei anhaltender Wandspannung nicht fortgedehnt wird. Die Tonusverminderung, die während der einzelnen peristaltischen Gruppe eintritt, ist nach einiger Zeit trotz fortdauernder Belastung wieder ausgeglichen.

Diese Befunde ergänzen die Darstellung, die Trendelenburg[1]) von den Gesetzmäßigkeiten gegeben hat, die die Tätigkeit des isolierten Meerschweinchendarms beherrschen. Sie scheinen uns bedeutungsvoll, weil auch intra vitam der Darm oft längere Zeit unter einem gewissen Füllungsdruck steht, und unsere Versuchsanordnung diesen physiologischen Verhältnissen entspricht.

---

1) P. Trendelenburg, a. a. O., S. 55.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über die sensibilisierende Wirkung des Kokains, Novokains und Alypins auf Adrenalin und Adrenalon.

Von

Dr. **Hermann Sternberg.**

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 7. VII. 1923.)

Einleitung.

Bei der üblichen Methode der Lokalanästhesie an den oberen Luftwegen für die Tonsillektomie und insbesondere für die submuköse Septumresektion — Pinseln der Mund-, Rachen- bzw. Nasenschleimhaut mit Ephraimscher Lösung (1 Teil 20%iger Kokainlösung und 2 Teile Adrenalinlösung 1 : 1000) und submuköser Injektion von $^1/_2$—2%iger Novokainlösung mit Zusatz von einigen Tropfen Adrenalin 1 : 1000 — kann man häufig schon kurze Zeit nach Beginn der Lokalanästhesie Beschwerden des Patienten beobachten, deren Zustandekommen nicht ohne weiteres erklärbar ist. Es treten Blässe des Gesichtes, Beklemmungen und starkes Herzklopfen auf, die Symptome einer leichten Adrenalinvergiftung, die aber mit der geringen zugeführten Menge von Adrenalin nicht in Einklang zu bringen sind. Wieso kommt es nun bei diesen Fällen trotz der geringen injizierten Adrenalinmenge zu einer so kräftigen Adrenalinwirkung? Spielt hier das Kokain oder das Novokain eine fördernde Rolle? Über Anregung Prof. Hajeks ging ich diesem Problem nach.

In der Literatur konnte ich über diese Frage nur die experimentelle Arbeit von A. Fröhlich und O. Loewi (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 159) finden. Dieselben injizierten zuerst

Kokain intravenös und hierauf Adrenalin subkutan und intravenös und kamen zu folgendem Schluß: »An sich ganz unwirksame Gaben von Kokain steigern in hohem Maße die Adrenalinempfindlichkeit, und zwar nach Intensität und Dauer.« Versuche mit Novokain, Alypin und anderen Ersatzpräparaten des Kokains wurden bisher überhaupt nicht angestellt. Da in neuerer Zeit diese Ersatzpräparate das Kokain auf dem Gebiete der Leitungsanästhesie vollständig verdrängt haben und auch für die Oberflächenanäthesie vielfach benutzt werden, schien mir die Untersuchung dieser Ersatzpräparate in angedeuteter Richtung von großem praktischem Interesse zu sein.

Es fragt sich nun, tritt diese Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit auch nach Resorption des Kokains von der Schleimhautoberfläche oder erst nach submuköser Injektion auf? Diese Frage wurde von den obenerwähnten Autoren in ihrer Arbeit überhaupt nicht angeschnitten. Den Kliniker aber interessiert dieselbe aus oben erwähnten Gründen sehr, da er sich durch Kenntnis der Ursachen die Möglichkeit einer Vermeidung der Beschwerden verspricht.

Ich habe nun bei einer größeren Anzahl von Katzen und Kaninchen dementsprechende Versuche angestellt. Die Tiere wurden mit Urethan und geringen Mengen von Äther narkotisiert; der Blutdruck wurde in der Carotis communis gemessen. Injiziert wurde in die Vena jugularis. Ich verwendete zur Schleimhautpinselung eine 20%ige Lösung von Cocainum hydrochloricum oder eine 20%ige Lösung von Alypinum nitricum. Statt der submukösen Injektion benutzte ich die intravenöse, weil sie ungefähr dieselben Resultate ergibt und ein genaueres Arbeiten gestattet. Injiziert wurden Novokain in einer $^1/_2$%igen Lösung, Adrenalin in Verdünnungen von 1:200000 bis 1:1000000; auf Anraten von Prof. H. H. Meyer zog ich auch die als Adrenalon bezeichnete Ketonbase des Methylaminoazetobrenzkatechin in 1—2%iger salzsaurer Lösung zu meinen Versuchen heran. Diesem Präparate kommen nach den Untersuchungen von Otto Loewi und H. Meyer (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 213) ähnliche Eigenschaften wie dem Adrenalin zu und es kann daher, wie die Autoren angeben, zur Anämisierung benutzt werden, und zwar in entsprechend stärkeren, übrigens aber weniger giftigen Lösungen. Bei der Schleimhautpinselung wurde stets darauf geachtet, daß kein Überschuß von Kokain bzw. Alypin auf dem Pinsel sich fand, damit so wenig als möglich in den Magen gelangt, da eine Resorption vom Magen aus unsere Versuchsanordnung gestört hätte.

Ich will nun kurz die Resultate meiner Versuche mitteilen.

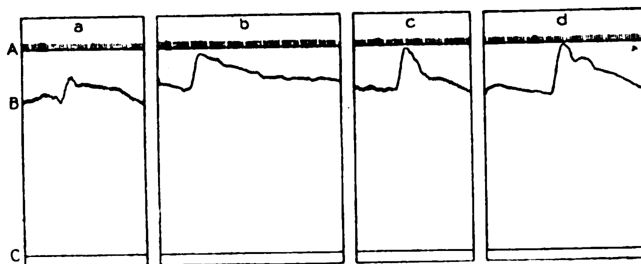
Versuche.

Versuch 1.

Pinselt man die Nase, den Mund und den Rachen eines Tieres mit Kokain und injiziert darauf Adrenalin intravenös, so tritt schon nach kurzer Zeit (5 Minuten) eine Steigerung der Adrenalinwirkung an Intensität und Dauer gegenüber dem unbehandelten Tier auf, die ungefähr 45 Minuten anhält.

Versuch 2.

Pinselt man Nase, Mund und Rachen eines Tieres mit Kokain und injiziert hierauf Adrenalon und zum Vergleiche Adrenalin, so ergibt sich bei einigen Tieren eine ebensolche Steigerung der Adrenalonwirkung an Intensität und Dauer wie die des Adrenalins, bei anderen Tieren ist die Steigerung der Adrenalonwirkung gegenüber der der Adrenalinwirkung bedeutend geringer.



Kurve 1. 16. I. 1923. Kaninchen, 1800 g Gewicht. *A* Zeitschreibung. *B* Blutdruck gemessen in der rechten Carotis. *C* Abszisse. *a* Injektion von 1 ccm Adrenalin (Höchst) 1:1000000 in die rechte Vena jugularis. *b* Injektion wie bei *a*. 15 Minuten nach Kokainisierung des Rachens deutliche und längerdauernde Steigerung des Blutdrucks. *c* Injektion von 0,2 ccm Adrenalon (1%) in die rechte Vena jugularis. *d* Injektion wie bei *c*. 17 Minuten nach Kokainisierung des Rachens. Anhaltendere Blutdrucksteigerung als bei *c*.

Versuch 3.

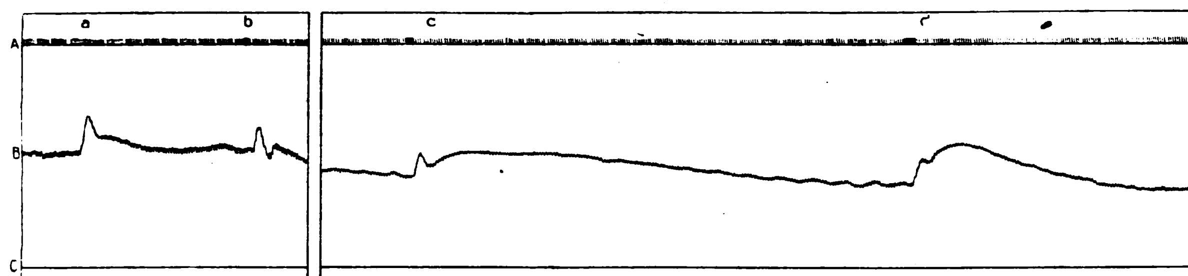
Pinselt man Nase, Mund und Rachen eines Tieres mit Alypin, so tritt nach intravenöser Injektion von Adrenalin oder Adrenalon eine ebensolche Steigerung der Adrenalin- und Adrenalonwirkung auf wie nach Pinselung mit Kokain.

Versuch 4.

Intravenöse Injektion von Novokain und Adrenalin ergibt eine deutliche und fast augenblickliche Steigerung der Adrenalinwirkung an Dauer und Intensität, während die intravenöse Injektion einer Novokainlösung der gleichen Konzentration keine Änderung des Blutdrucks ergibt.

Versuch 5.

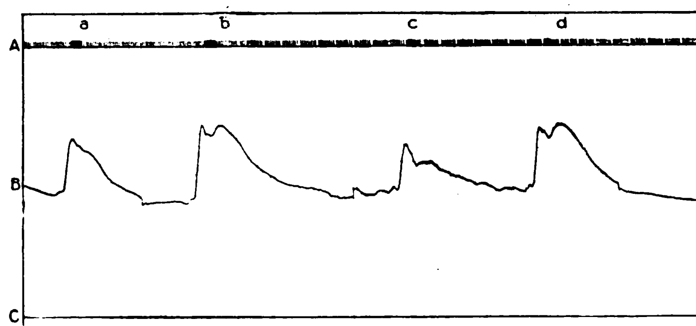
Intravenöse Injektion von Novokain und Adrenalon ergibt bei einigen Tieren eine deutliche Steigerung der Adrenalonwirkung an Intensität und Dauer, bei anderen Tieren bleibt diese Wirkung fast vollkommen aus.



Kurve 2. 31. III. 1923. Kaninchen, 1500 g Gewicht. *A* Zeitschreibung. *B* Blutdruck gemessen in der rechten Carotis. *C* Abszisse. *a* Injektion von 1 ccm Adrenalin (Höchst) 1 : 500 000 in die rechte Vena jugularis. *b* Injektion von 0,2 ccm Adrenalon (1%) in die rechte Vena jugularis. *c* Injektion von 0,2 ccm Adrenalon (1%) und 0,2 ccm Novokain (2%) in die rechte Vena jugularis. *d* Injektion von 1 ccm Adrenalin (Höchst) 1 : 500 000 und 0,2 ccm Novokain (2%) in die rechte Vena jugularis. Bei *c* und *d* protrahierte Adrenalin und Adrenalonwirkung.

Versuch 6.

Pinselt man die Schleimhaut von Mund, Nase und Rachen eines Tieres durch einige Tage mit Kokain, so tritt im Versuch nach Pinselung mit Kokain keine Steigerung der Adrenalin- bzw. Adrenalonwirkung auf.



Kurve 3. 20. II. 1923. Kaninchen, 2250 g Gewicht. Durch 3 Wochen jeden 2. Tag mit Kokain im Rachen gepinselt. *A* Zeitschreibung. *B* Blutdruck gemessen in der rechten Carotis. *C* Abszisse. *a* Injektion von 1 ccm Adrenalin (Höchst) 1 : 500 000 in die rechte Vena jugularis. *b* Injektion von 0,2 ccm Adrenalon (1%) in die rechte Vena jugularis. *c* Injektion wie bei *a*, 8 Minuten nach Kokainisierung des Rachens. *d* Injektion wie bei *b*, 9 Minuten nach Kokainisierung des Rachens. Man sieht weder bei *c* noch bei *d* eine Änderung in der Blutdrucksteigerung gegenüber *a* und *b*.

Zusammenfassung.

Fassen wir nun diese Resultate zusammen, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Nicht nur Kokain, sondern auch dessen Ersatzpräparate Novokain und Alypin wirken sensibilisierend auf Adrenalin und Adrenalon. Kokain und Alypin wirken nicht nur nach intravenöser Injektion, sondern auch durch Resorption von der Schleimhautoberfläche sensibilisierend auf Adrenalin bzw. Adrenalon, und zwar schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit. Adrenalon wird zwar ebenso wie Adrenalin vom Kokain, Alypin und Novokain verstärkt, doch ist diese Wirkung nicht so konstant und nur in einigen Fällen entsprechend der Wirkung auf Adrenalin, in anderen Fällen bedeutend schwächer oder sehr gering. Aus diesen Gründen und wegen der bedeutend geringeren Giftigkeit des Adrenalons ist dasselbe dem Adrenalin besonders bei Operationen an den oberen Luftwegen vorzuziehen. (Versuche hierüber werden an der Klinik von Prof. Hajek von mir ausgeführt und ich werde in nächster Zeit darüber berichten.) Öfteres und durch einen längeren Zeitraum wiederholtes Pinseln mit Kokain hebt den Unterschied zwischen Adrenalin- bzw. Adrenalonwirkung vor und nach Kokainisierung auf. Entweder ist daher das Tier durch die wiederholte Vorbehandlung mit Kokain resistent geworden, so daß die Sensibilisierung ausbleibt, oder häufiges Kokainisieren schafft eine langanhaltende Sensibilisierung des Tieres; dadurch tritt schon bei der ersten Injektion, d. h. vor der Kokainpinselung im Hauptversuch die sensibilisierende Wirkung der Vorperiode in Erscheinung, so daß bei der zweiten Injektion knapp nach der Kokainisierung eine weitere Steigerung des Blutdruckes nicht mehr eintritt.

VIII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

30. Studien über Methämoglobinbildung.

II. Mitteilung.

Von

Wolfgang Heubner und **Heinrich Rhode.**

(Eingegangen am 11. VII. 1923.)

I.

Vor 10 Jahren wurden einige Untersuchungen mitgeteilt, die unter anderem zu folgenden Schlußfolgerungen führten:

Methämoglobinbildung durch reduzierende Substanzen, z. B. Hydrochinon, erfolgt nur nach vorheriger Oxydation dieser Substanzen, z. B. zu Chinon; diese Oxydation wird anscheinend durch die Gegenwart von Blutfarbstoff beschleunigt. Aminophenole verhalten sich analog Dioxybenzolen, doch können stickstoffhaltige Benzolderivate auch ohne Bildung chinoider Formen Oxydationsprodukte bilden, z. B. Phenylhydroxylamin. Hydroxylamin verhält sich gegenüber Blutfarbstoff als Oxydationsmittel[1]).

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Harnanalyse nach Nitrobenzol- und Anilinvergiftung wurde weiterhin abgeleitet, daß als unmittelbarer Methämoglobinbildner Chinonimin anzusehen sei, daneben aber vermutlich Phenylhydroxylamin, ferner wenigstens bei Nitrobenzolvergiftung auch Nitrosophenol und vielleicht Nitrosobenzol[2]).

Mancherlei Fragen auf dem Gebiete der methämoglobinbildenden Gifte blieben damals noch ungeklärt. Inzwischen wurde durch Lipschitz[3]) ein wesentlicher Fortschritt erzielt, indem er nachwies, daß Dinitrobenzol durch überlebende Froschmuskulatur unter Bildung

1) W. Heubner, I. Mitteilung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 241.

2) Derselbe, Zentralbl. f. Gewerbehygiene 1914, Bd. 2, S. 409.

3) Zeitschrift f. physiol. Chemie 1920, Bd. 109, S. 189.

von m-Nitrophenylhydroxylamin reduziert wird. Ferner konnte Philipp Ellinger[1]) nach Einverleibung von Azetanilid an Katzen aus dem Blut dieser Tiere eine Substanz isolieren, die nach ihren Reaktionen als Azetylphenylhydroxylamin angesprochen werden konnte. Dadurch trat das außerordentlich intensiv auf den Blutfarbstoff wirkende Phenylhydroxylamin mit seinen Derivaten stärker in den Bereich des Interesses, ohne daß dadurch ein zwingender Grund gegeben wurde, die Möglichkeit der Bildung gleichsinnig wirkenden Chinonimins ganz aus den Augen zu lassen.

Über die Wirkung des Chlorats unternahm im Göttinger pharmakologischen Institut A. Nickel eine Reihe von Versuchen, die infolge des Kriegsausbruches nicht bis zur Lösung der angegangenen Probleme vordrangen[2]). Doch führten sie soweit, daß die Methämoglobinbildung als Teilerscheinung der ganzen Blutwirkung des Chlorats erkannt wurde, der sich eine davon völlig unabhängige, wahrscheinlich kolloidchemische Reaktion mit dem Eiweiß, auch der Stromasubstanz, zugesellt. Weiterhin wurde der Befund erhoben, daß bei konstanter Chloratmenge eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration die Geschwindigkeit der Methämoglobinbildung steigerte, während von vornherein das Umgekehrte hätte erwartet werden können. Eine Erklärung dieser Tatsache wurde erst durch die Arbeit von Rudolf Mayer[3]) gegeben, der nachwies, daß die Oxydationswirkung des Chlorats durch Blutfarbstoff katalytisch gesteigert wird, daß also das Hämoglobin in der Reaktion gleichzeitig als Katalysator und als Oxydandum auftritt.

In den Versuchen von Nickel war im Vergleich zu Chlorat auch mit Nitrit, Ferricyanid und Chinon gearbeitet worden. Dabei hatten sich gewisse Unterschiede in der Reaktionsweise des Blutfarbstoffes gezeigt, die ein genaueres Studium erwünscht machten. Durch die im folgenden zu schildernden Versuche suchten wir unsere allgemeine Orientierung zu erweitern, um zu einer schärferen Formulierung der noch nicht entschiedenen Fragen zu gelangen.

II.

Wir gingen aus von einem Vergleich mehrerer verschiedenartiger Typen methämoglobinbildender Gifte und zwar: Ferricyanid, Nitrit, Hydroxylamin, Phenylhydroxylamin, Aminophenol und Chinon.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1920, Bd. 111, S. 86.

2) Studien über die Blutwirkung der Chlorate. Inaug.-Diss. Göttingen 1921.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95, S. 351.

Hydroxylamin und p-Aminophenol wurden als salzsaure Salze gelöst und die Lösung gegen empfindliches Lackmuspapier genau neutralisiert. β-Phenylhydroxylamin wurde uns dankenswerter Weise vom Chemischen Universitätsinstitut Göttingen in mehrfachen neuen Proben dargestellt, so daß wir es stets in frischem, sauberem Zustande verwenden konnten. — Das benutzte Blut stammte fast stets vom Schwein und wurde gewöhnlich in 50—200facher Verdünnung mit destilliertem Wasser verwendet; unsere Reagenzgläser hatten einen Durchmesser von rund 1 1/2 cm. Zur Beobachtung des Spektrums diente ein Handspektroskop.

Wurde zu 10 ccm 1%iger Blutlösung je ein Tropfen einer 10%igen Lösung der genannten Stoffe zugesetzt, so zeigten sich bemerkenswerte Unterschiede verschiedener Substanzen: Während die Umwandlung der Farbe bei Kaliumferricyanid ganz in das Braune ging, dabei auch die Oxyhämoglobinstreifen (O.S.) verschwanden, blieb die Farbe bei Natriumnitrit und p-Benzochinon rotstichig, zugleich auch die O.S. erkennbar; ebenso war der Methämoglobinstreifen (M.S.) deutlich schwächer als bei Ferricyanid. Aminophenol rief nur eine Dunkelfärbung mit schwachem M.S. hervor, die langsam einsetzte. Der nach 1/2 Stunde eingetretene Zustand änderte sich bei allen vier Substanzen im Laufe eines Tages nicht weiter.

Wurden schwächere (1%ige) Lösungen in allmählich steigender Menge zugegeben, so blieben die Unterschiede der verschiedenen Substanzen bestehen. Bei Ferricyanid zeigte sich eine zunehmende Farbänderung von Rot über Blaurot zu reinem Braun, während bei Nitrit, Chinon und Aminophenol rotbraune Nuancen erreicht wurden, die auf weiteren Zusatz keine wesentliche Änderung mehr erkennen ließen. Interessant war die Reaktion mit steigenden Mengen Phenylhydroxylamin: Kleine Mengen bewirkten eine braunrote Farbe mit schwachem Methämoglobinstreifen, größere erzeugten einen vorübergehend auftretenden, rasch wieder verschwindenden M.S., verwaschene O.S. und violette Farbe.

Zur weiteren Sicherung der Ergebnisse wurden Lösungen verglichen, die einigermaßen äquivalent waren, wenn auch die Ungewißheit über die eintretende Reaktion ein völlig rationelles Vorgehen unmöglich machte. Kaliumferricyanid und Natriumnitrit wurden in äquimolekularen Konzentrationen (0,165 und 0,035%) geprüft, ebenso Phenylhydroxylamin und Aminophenol (0,11%), während von dem stärkeren Oxydationsmittel Chinon nur die halbe Konzentration (0,055%) Anwendung fand. Der Befund an 1%igem Blute war nach 30 Minuten und 24 Stunden wiederum der gleiche (vergleiche Tabelle 1).

Tabelle 1.

	M.S.	O.S.	Farbe
Ferricyanid	stark	fehlt	braun
Nitrit	etwas schwächer	?	braun mit rotem Ton
Phenylhydroxylamin	fehlt	verwaschen	rotviolett
Aminophenol	undeutlich	deutlich	dunkelrot
Chinon	schwach	vorhanden	rotbraun

III.

Um ins Klare darüber zu kommen, inwiefern die Reaktionen des Blutfarbstoffes mit den verschiedenen Substanzen voneinander abwichen, wünschten wir an derselben Blutprobe mehrere Reagentien hintereinander einwirken zu lassen; zur Beseitigung der Reagentien nach erfolgter Reaktion bot sich die Dialyse als geeignetes Mittel. Wir glaubten annehmen zu dürfen, daß einmal gebildetes Methämoglobin ziemliche Beständigkeit zeigen, also für die Dauer der Dialyse unverändert bestehen würde. Es erwies sich jedoch als notwendig, auch den Einfluß der Belichtung vergleichend zu verfolgen, da die Dialyse zwecks hinreichender Wirksamkeit in beschränkter Zeit gegen fließendes Wasser geschehen mußte, was wir technisch nicht ohne Ausschluß von Tages-, zum Teil Sonnenlicht ausführen konnten. In besonderen Proben wurde festgestellt, daß nach 20stündiger Dialyse kein Ferricyanid mehr im Dialysierschlauch zurückgeblieben war (keine Farbänderung bei Zusatz von Ferrosulfat). Das Ergebnis eines typischen Versuches findet sich auf Tabelle 2.

Tabelle 2.

2 %ige Blutlösung; Farbe und Intensität des Methämoglobinstreifens.

Substanz: Art	Substanz: Konzentration in der Mischung in %	Nach 10 Minuten	Nach 24 Stunden: im Dunkeln	Nach 24 Stunden: im Licht	Nach 24stündiger Dialyse in Schilfschläuchen
Kaliumferricyanid	0,33	dunkelbraun +++	dunkelbraun +++	rot ⊖	dunkelbraun +++
Natriumnitrit	0,07	braunrot +	braunrot +	braunrot +	gelbrotbraun +++
Hydroxylamin	0,03	dunkelbraun ++	gräulichbraun +	graurot ++	graurotbraun +++
Phenylhydroxylamin	0,22	violett ⊖	violett ⊖	violett ⊖	purpurrot ++
Aminophenol	0,22	dunkelrot +	stark dunkelrot +	dunkelrot +	braunrot ++
Chinon	0,11	rotbraun ++	rotbraun ++	rotbraun ++	rotbraun +++

Die Veränderung des Blutfarbstoffes im Lichte bei Gegenwart von Ferricyanid ist eine Besonderheit, die bereits hinreichend aufgeklärt ist; das sogenannte »Photomethämoglobin« ist in Wahrheit Cyanhämoglobin und entsteht erst nach Zersetzung des Ferricyanids durch das Licht[1]). Dadurch erklärt es sich auch, daß man eine Methämoglobinlösung, die durch Ferricyanid erzeugt ist, nach der Dialyse dem hellen Tageslichte aussetzen kann, ohne daß eine Änderung eintritt. Ebenso ist die von uns beobachtete Erscheinung verständlich, daß in konzentrierten (20 %igen) Blutproben die Belichtung wenig verändert, in verdünnten (1 %igen) und daher lichtdurchlässigen Lösungen dagegen raschen Umschlag bewirkt, daß endlich bei höherer Konzentration an Ferricyanid der M.S. schneller schwindet als bei geringerer. Das einmal gebildete Cyanhämoglobin wurde durch erneuten Zusatz von Ferricyanid oder von Nitrit nicht verändert, jedoch durch Phenylhydroxylamin violett gefärbt. Auch Schwefelammonium bildete reduziertes Hämoglobin, wie bereits bekannt ist.

Geringfügige Einwirkungen des Lichtes ließen ferner die Reaktionsmischungen erkennen, die Hydroxylamin und Aminophenol enthielten. Die Farbänderungen durch Hydroxylamin waren derart, daß man tiefergreifende Veränderungen des Blutfarbstoffes vermuten durfte, deren weitere Verfolgung außer Betracht blieb; beim Aminophenol war an die Möglichkeit der Bildung höher molekularer Farbstoffe von Indophenolcharakter, also ganz unabhängig vom Blutfarbstoff zu denken. Die Mischungen mit Nitrit, Chinon und Phenylhydroxylamin ließen keine Wirkung des Lichtes erkennen; nur bei absichtlicher starker Sonnenbestrahlung sehr verdünnter Lösungen (in Glasgefäßen) war eine geringfügige Reduktion des Methämoglobins in den nitrit- und chinonhaltigen Proben bemerkbar[2]).

Dagegen zeigte es sich, daß durch die Dialyse die Differenzen der Färbung bei den verschiedenen Stoffen geringer wurden, daß also die Blutproben nach Beseitigung der Reagentien einander ähnlicher wurden und zwar allgemein durch Vermehrung des Methämoglobins, wo das überhaupt noch möglich war; dies deutete auf Gleichgewichte hin, die vor der Dialyse zwischen den verschiedenen an der Reaktion beteiligten Substanzen bestehen mußten. Dennoch war auch nach der Dialyse die Farbe zweier verschiedener Proben trotz gleicher Konzentration niemals völlig übereinstimmend.

Es schien möglich, daß Unterschiede des Bakterienwachstums in den verschiedenen Blutproben in Frage kamen. Deshalb wurden einige Versuche angestellt, in denen steril aufgefangenes Kaninchenblut in einigen Proben unter sterilen, in anderen unter gewöhnlichen Bedingungen ge-

1) Haldane, Journal of Physiol. 1900, Bd. 25, S. 295.
2) Vgl. dazu Quincke, Pflügers Arch. Bd. 57.

halten und vergleichsweise beobachtet wurde. Die Ergebnisse erlaubten es, eine wesentliche Bedeutung von Bakterien auszuschließen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Farbe von gleichkonzentrierter Blutlösung. O.S. = Oxyhämoglobinstreifen, H.S. = Hämoglobinstreifen, M.S. = Methämoglobinstreifen.

Vorbehandlung			Farbe nach Tagen 0	1	2	3
Keine	im Licht	steril nicht steril	rot, O.S.	rot, O.S.	violett, H.S.	bräunlichrot
	im Dunkeln	steril nicht steril	» »	» »	rot, O.S.	rotviolett, O.S. + H.S.
Ferricyanid	im Licht	steril nicht steril	braun, M.S.	rot, kein M.S.	rot, kein M.S.	rot, kein M.S.
	im Dunkeln	steril nicht steril	» »	braun, M.S.	braun, M.S.	braun, M.S.
Nitrit	im Licht	steril nicht steril	braunrot, M.S. + O.S.	braunrot, M.S. + O.S.	rotbraun	gelbbraun, trübe
	im Dunkeln	steril nicht steril	braunrot, M.S. + O.S.	braunrot, M.S. + O.S.	braunrot, M.S. + O.S.	rotbraun, M.S. + O.S.

In der Folge wurde untersucht, wie sich Methämoglobinlösungen verhielten, die durch Zusatz eines Methämoglobinbildners zu einer Blutlösung und darauf folgende Dialyse gewonnen waren, wenn ihnen erneut derselbe oder ein anderer Methämoglobinbildner zugefügt wurde. Die Dialyse erfolgte wiederum in Schilfschläuchen 24 Stunden lang gegen destilliertes Wasser; sämtliche Lösungen wiesen danach einen starken Streifen in Rot auf. Tabelle 4 gibt die erhaltenen Befunde wieder.

In zwei Proben von Kaninchen- und Pferdeblut wurde nach Einwirkung von Ferricyanid und Dialyse Hydroxylamin zugegeben: es erfolgte Rotfärbung und starke Abschwächung des M.S. (Bildung von Stickoxydhämoglobin?).

Die Versuche zeigen aufs Deutlichste, daß Ferricyanid und Chinon zwar nicht gleichzusetzen sind, doch immerhin unter den geprüften Substanzen die größte Ähnlichkeit aufweisen, während sowohl Nitrit wie Phenylhydroxylamin charakteristische Abweichungen erkennen lassen; sie wirken beide stets im Sinne einer Verminderung des vorgebildeten Methämoglobins, und zwar Phenylhydroxylamin noch stärker als Nitrit.

Tabelle 4.

Reaktion dialysierter Methämoglobinlösungen (aus Schweineblut).

Zusatz vor der Dialyse	Farbe nach der Dialyse	Zusatz nach der Dialyse	Nach dem zweiten Zusatz		
			Farbe	M.S.	H.S.
Ferri-cyanid	rein braun	Ferricyanid	unverändert	unverändert	
		Nitrit	rötlicher	viel schwächer	
		Phenylhydroxylamin	violett	verschwindet	+
		Chinon	etwas rötlicher	unverändert	
Nitrit	rot-braun	Ferricyanid	bräunlicher	unverändert	
		Nitrit	rötlicher	deutlich schwächer	
		Phenylhydroxylamin	violett	verschwindet	+
		Chinon	unverändert	unverändert	
Hydroxyl-amin	grau-braun	Ferricyanid	unverändert	unverändert	
		Nitrit	heller rot	viel schwächer	
		Phenylhydroxylamin	violett	verschwindet	+
Phenyl-hydroxyl-amin	purpur-rot	Ferricyanid	rotbraun	bleibt stark	
		Nitrit	heller rot	viel schwächer	
		Phenylhydroxylamin	violett	verschwindet	+
		Chinon	heller rot	bleibt stark	
Chinon	braun mit rötlichem Stich	Ferricyanid	mehr braun	unverändert	
		Nitrit	mehr rot	viel schwächer	
		Phenylhydroxylamin	violett	verschwindet	+
		Chinon	unverändert	unverändert	

IV.

Am leichtesten erklärt sich das Verhalten des Nitrits, nämlich daraus, daß die Bildung von Methämoglobin nicht die einzige Veränderung ist, die es am Blutfarbstoff bewirkt. Bekanntlich nimmt man seit langer Zeit an, daß es außer Methämoglobin Stickoxydhämoglobin erzeugt und daß daher das sogenannte »Nitrithämoglobin« ein Gemisch von beiden ist[1]). Jedoch ist dieser einfachen Auffassung durch Hartridge widersprochen worden, da er in Gemischen von Methämoglobin und Stickoxydhämoglobin niemals genau das gleiche Spektrum fand wie in Nitritblut[2]). Es schien uns erwünscht, eigene Erfahrungen über Stickoxydhämoglobin zu gewinnen. Bei diesen

1) Haldane, Makgill und Mavrogordato, Journal of Physiol. 1897, Bd. 21, S. 160.

2) Ebenda 1920, Bd. 54, S. 253.

Versuchen bewährte sich wieder der früher[1]) angegebene Apparat, der das Arbeiten bei Sauerstoffausschluß sehr erleichtert; als eine Verbesserung erwies sich die Abänderung, daß die beiden seitlich in das Kugelgefäß mündenden Röhren statt einfacher Hähne gute Dreiweghähne (mit je einer Mündung nach außen) trugen. Das Gas wurde nach Thiele[2]) aus Ferrosulfat und Natriumnitrit in salzsaurer Lösung hergestellt, durch mehrere Waschflaschen mit alkalischem Pyrogallol von jeder Spur Sauerstoff befreit und dann in den Heubnerschen Apparat geleitet, aus dem vorher nach Füllung mit einer Methämoglobinlösung die Luft durch Wasserstoff verdrängt war. Wie bereits Hermann 1865 ermittelt hatte[3]), bildet sich unter solchen Bedingungen sehr prompt das scharlachrote Stickoxydhämoglobin. Wir fanden keinen Unterschied der Reaktion, ob nun die Methämoglobinlösung durch Behandeln mit Ferricyanid oder Nitrit, Chinon usw. und folgende Dialyse bereitet war. Uns scheint die Annahme sehr glaubhaft, daß die rötliche Tönung, die durch Nitritzusatz in jeder braunen Methämoglobinlösung erzeugt wird, auf partieller Bildung von Stickoxydhämoglobin beruht.

Anfänglich schien uns die in allen Lehrbüchern verzeichnete hartnäckige Beständigkeit des Stickoxydhämoglobins auf der einen Seite und die durch Dialyse so leicht herbeizuführende Verminderung des rot gefärbten Anteils des »Nitrithämoglobins« auf der anderen Seite ein Argument gegen die eben genannte Annahme zu bilden. Als wir aber die Eigenschaften des Stickoxydhämoglobins selbst etwas kennen gelernt hatten, schwand dieses Bedenken. Es zeigte sich nämlich, daß die Behandlung mit Wasserstoff allein genügt, um Stickoxydhämoglobin in reduziertes Hämoglobin zu verwandeln. Das Stickoxydhämoglobin war aus reduziertem Hämoglobin unter Wasserstoffatmosphäre durch Einleiten von Stickoxyd gewonnen worden. Wenn auch die Bildung der Verbindung mit größter Intensität erfolgte und ihre Reduktion unvergleichlich viel längere Zeit brauchte als die von Oxy- oder Methämoglobin, so ist doch unverkennbar, daß auch das Stickoxydhämoglobin eine dissoziierende Verbindung darstellt, die in meßbarem Ausmaß Gleichgewichtsgesetzen folgt; genau wie Stickoxydhämoglobin verhält sich (nichtdialysiertes) »Nitrithämoglobin« gegen Wasserstoff. Ebensogut aber, wie das Stickoxyd durch den inerten Wasserstoff vom Hämoglobin gelöst und »fortgewaschen«

1) W. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 252.
2) Zit. nach Vanino, Handb. d. präparat. Chemie 1913, I, S. 126.
3) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865, S. 659.

werden kann, muß es auch die tagelange Dialyse gegen fließendes Wasser vermögen, die im »Nitrithämoglobin« den roten Farbenton, d. h. den Anteil an Stickoxydhämoglobin so deutlich vermindert.

Hermann (a. a. O., S. 479) beschreibt das Ergebnis der Behandlung von Stickoxydblut mit Kohlenoxyd, ohne jedoch Art und Dauer dieser Behandlung genauer anzugeben; offenbar hat er nur ein gewisses Volumen Kohlenoxyd mit Stickoxydblut geschüttelt; bei der viel größeren Affinität des Stickoxyds zum Hämoglobin wäre dann das Ergebnis nicht erstaunlich und nicht im Widerspruch mit unseren Befunden. Überdies gibt Hermann ausdrücklich an, daß er bei Analyse des Gasgemisches nach der Einwirkung »eine Spur (vermutlich einfach diffundiert gewesenes) Stickoxyd« nachweisen konnte; man darf darin immerhin ebenfalls eine Bestätigung für die — wenn auch geringe — Dissoziationsfähigkeit des Stickoxydhämoglobins erblicken.

Daß der Wasserstoff wirklich nur als »Waschmittel«, nicht als reduzierendes Agens wirkt, geht aus der bekannten Widerstandsfähigkeit des Stickoxydhämoglobins gegen stärkere Reduktionsmittel hervor. Wir prüften das früher seltener gebrauchte Natriumhydrosulfit und fanden am Stickoxydhämoglobin keine Spur einer Farbänderung. Bei der Einwirkung des Hydrosulfits auf braunrotes Nitrithämoglobin ging die Farbe sofort in ein beständiges helles Rot über; demgegenüber wurde dialysiertes Nitrithämoglobin (von viel braunerer Farbe) durch Hydrosulfit violett gefärbt, also vornehmlich in reduziertes Hämoglobin verwandelt. Diese Beobachtungen bekräftigen durchaus die Auffassung, daß bei Gegenwart von Nitrit ein gewisser Anteil Stickoxydhämoglobin gebildet wird, der zwar der Reduktionswirkung im Gegensatz zu dem beigemischten Methämoglobin (und Oxyhämoglobin?) widersteht, durch konsequente Dialyse aber zum größten Teil gespalten wird.

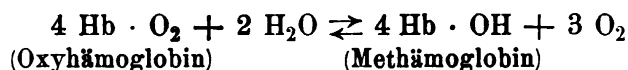
Methämoglobinlösungen, die aus Schweineblut durch Zusatz von Ferricyanid, Hydroxylamin, Phenylhydroxylamin, Aminophenol oder Chinon und folgende Dialyse gewonnen waren, wurden durch Hydrosulfit sämtlich glatt zu Hämoglobin reduziert. Auch durch Schwefelammonium erfolgte das gleiche, allerdings viel langsamer; dabei traten immer vor der vollständigen Reduktion intermediär die Streifen des Oxyhämoglobins auf.

Als ein Nebenbefund sei registriert, daß uns an den von uns dargestellten Stickoxydhämoglobinlösungen auffällig war, wie leicht sie durch Elektrolytzusatz geflockt wurden; zuweilen genügte schon Verdünnung der Lösung mit Brunnenwasser statt destillierten Wassers, um eine Fällung zu erzeugen. (Natürlich war stets die Vorsicht gebraucht worden, vor Berührung mit der Luft das überschüssige Stickoxyd aus Gasraum und Blutlösung durch Wasserstoff auszutreiben.) Die Beobachtung wurde jedoch nicht weiter verfolgt.

Eine Besonderheit scheint in dem Verhalten verschiedener Blutarten gegenüber Hydroxylamin zu bestehen: Während sich menschliches Blut nach Einwirken von Hydroxylamin und Dialyse ebenso wie Schweineblut durch Hydrosulfit leicht reduzieren ließ, gelang dies bei Kaninchenblut nicht. Doch haben wir auch diese Zufallsbeobachtung nicht durch weitere Untersuchungen erhärtet.

V.

Ernste Beachtung möchten wir jedoch der Tatsache schenken, die wir mehrmals reproduzieren konnten, daß nämlich eine dialysierte braune Methämoglobinlösung durch Behandlung mit Luft gerötet wird, während der M.S. langsam schwindet und an seiner Stelle die O.S. mehr und mehr hervortreten. Bekanntlich wandelt sich umgekehrt eine Oxyhämoglobinlösung beim Altern an der Luft leicht von selbst zum Teil in Methämoglobin um. Offenbar besteht also zwischen molekularem Sauerstoff und Blutfarbstoff bei Abwesenheit oxydierender oder reduzierender Mittel ein Gleichgewicht derart, daß sich Oxyhämoglobin und Methämoglobin nebeneinander bilden, wahrscheinlich mit einem Überschuß des ersten[1]). Dies darf man wohl auch als ein Gleichgewicht zwischen dem »zweiwertigen« und »dreiwertigen« Eisen im Blutfarbstoffmolekül auffassen; die allmähliche Umwandlung von Ferroionen in Eisensalzlösungen durch den Luftsauerstoff bietet eine plausible Analogie zu der spontanen Methämoglobinbildung aus Oxyhämoglobin. Die beschleunigte Annäherung an den Gleichgewichtszustand von reinen Methämoglobinlösungen aus, wenn sie mit Luft durchperlt werden, kann vielleicht durch die Annahme gedeutet werden, daß die Affinität zwischen molekularem Sauerstoff und »zweiwertigem« Hämoglobineisen eine Kraft darstellt, die die Rückbildung der zweiwertigen Stufe aus der dreiwertigen fördert[2]). Die Formulierung des Gleichgewichts könnte auf folgende Weise versucht werden:



$$4\ \mathrm{Hb} \cdot \mathrm{O_2} + 2\ \mathrm{H_2O} \rightleftarrows 4\ \mathrm{Hb} \cdot \mathrm{OH} + 3\ \mathrm{O_2}$$

(Oxyhämoglobin) (Methämoglobin)

1) Dies scheint von Leers (Biochem. Zeitschrift 1908, Bd. 12, S. 252) nicht genügend beachtet worden zu sein, der viele Stoffe zu den Methämoglobinbildnern rechnet, die — auch nach unserer Nachprüfung — keine sind, z. B. Ferrosulfat, Ferrocyanid u. a.

2) Über den Einfluß des Lichtes vgl. Hasselbach, Biochem. Zeitschrift 1909, Bd. 19, S. 435.

Zusammenfassung.

1. Ferricyanid und Chinon reagieren mit Blutfarbstoff in sehr ähnlicher Weise.

2. Stickoxydhämoglobin — sei es durch Stickoxyd oder durch Nitrit gebildet — wird trotz seiner Widerstandsfähigkeit gegen Reduktionsmittel durch Behandeln mit einem indifferenten Gase, sowie durch Dialyse allmählich in seine Komponenten zerlegt.

3. Methämoglobin, Oxyhämoglobin und Luftsauerstoff stehen in einem Gleichgewicht miteinander, das viel Oxyhämoglobin und weniger Methämoglobin entspricht und das von reinen Methämoglobin- wie von reinen Oxyhämoglobinlösungen aus erreicht werden kann.

IX.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.
2. Reihe.

31. Studien über Methämoglobinbildung.

III. Mitteilung: Chinon und Ferricyanid[1]).

Von
Rolf Meier.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 11. VII. 1923.)

In der vorstehenden Abhandlung waren die Verfasser zu der Meinung gelangt, daß die Reaktion des Blutfarbstoffs mit Ferricyanid und mit Chinon große Ähnlichkeit aufweise, wenn auch gewisse Unterschiede noch erkennbar blieben. Zur Aufklärung des Wesens dieser Unterschiede waren genauere quantitative Ermittlungen geboten, deren Schilderung folgt. Ihr Ergebnis ist einfach: die Reaktion beider Stoffe ist in der Tat völlig identisch, wenn man die geringere Oxydationskraft des Chinons durch entsprechende Erhöhung seiner Konzentration ausgleicht.

I.

Zunächst wurde systematisch auf optischem Wege verfolgt, wie die Änderung der Blutfarbe von dem molekularen Verhältnis des Oxyhämoglobins zu dem Methämoglobinbildner abhängt. Verwendet wurde eine Lösung dreimal mit Kochsalzlösung gewaschener Blutkörperchen vom Rinde im gleichen Volumen destillierten Wassers nach 1stündigem Durchperlen eines Luftstroms; sie konnte roh auf einen Gehalt von 15% Oxyhämoglobin geschätzt werden und wurde demnach als 0,009 molar angesehen. Chinon und Kaliumferricyanid wurden in 0,09 molarer Konzentration verwandt (gleich 0,97 und 2,96%).

1) Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt, der hierdurch öffentlich Dank gesagt sei.

Da die Blutlösung für die spektroskopische Beobachtung 10—20 mal verdünnt werden mußte, war es leicht, Mischungen bis zu einem vielfachen Überschuß der Methämoglobinbildner herzustellen. Die Beobachtung zeigte bei beiden Giften und in allen Proben übereinstimmend, daß der optische Befund nach $^1/_4$ und nach 12 Stunden unverändert der gleiche war. Im folgenden sei das Ergebnis eines Parallelversuchs mit überall gleicher Blutkonzentration in der Weise wiedergegeben, daß die Intensität der Oxyhämoglobinstreifen im Gelben und Grünen und des Methämoglobinstreifens im Roten durch Zeichen markiert sind (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Molekulares Verhältnis des Giftes zum Blutfarbstoff	Ferricyanid		Chinon	
	O. S.	M. S.	O. S.	M. S.
0,05	++	?	++	—
0,1	++	(+)	++	—
0,2	+	+	++	?
0,4	+	+	++	(+)
1	(+)	++	+	+
2	?	++	+	+
4	—	++	+	+
8	—	++	+	+
10	—	++	(+)	+
20	—	++	(+)	++
40	—	++	(+)	++
80	—	++	?	++
100	—	++	—	++

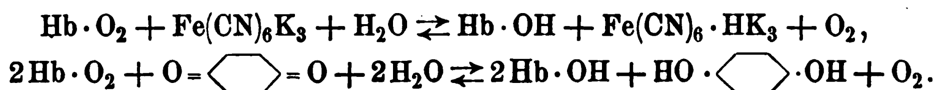
Man erkennt aus den Befunden auf das Deutlichste, daß das Chinon bei hinreichender Konzentration zu dem gleichen Endzustand der Reaktion führt wie das Ferricyanid, nur eben in viel höheren Konzentrationen; gleicher Umwandlungsstufe des Blutfarbstoffs entsprechen etwa folgende molaren Konzentrationen:

Tabelle 2.

Für Chinon	Für Ferricyanid	Verhältnis
0,2	0,05	4
3	0,3	10
20	1	20
80	2	40

Es zeigt sich also weiter, daß für den Beginn der Veränderung der Unterschied der beiden Substanzen wesentlich geringer ist, als für

die vollkommene Umwandlung. Dies ist kaum anders zu deuten als durch die Annahme von Gleichgewichtsreaktionen, die etwa folgendermaßen zu formulieren wären:



$$Hb \cdot O_2 + Fe(CN)_6K_3 + H_2O \rightleftarrows Hb \cdot OH + Fe(CN)_6 \cdot HK_3 + O_2,$$

$$2Hb \cdot O_2 + O{=}\langle\;\rangle{=}O + 2H_2O \rightleftarrows 2Hb \cdot OH + HO \cdot \langle\;\rangle \cdot OH + O_2.$$

Beim Ferricyanid würde der rechts geschriebene Anteil des Systems ceteris paribus viel stärker überwiegen als beim Chinon. Aus der Formulierung der Gleichungen sieht man, daß das Chinon in äquimolarer Konzentration die doppelte Menge oxydierender Äquivalente besitzt, daß also der Abstand gegenüber dem Ferricyanid in Wahrheit noch größer ist, als es nach dem molaren Verhältnis scheint.

Die Befunde für das Ferricyanid ergaben in dem wiedergegebenen wie in mehreren ähnlichen Versuchen immer übereinstimmend, daß durch 1 Mol des Salzes bei weitem die Hauptmenge des Blutfarbstoffs in Methämoglobin verwandelt wird. Dies ist bereits durch die Untersuchung v. Reinbolds[1]) ermittelt worden, der auf einen Überschuß von Oxyhämoglobin bekannte Mengen des Salzes einwirken ließ und mit Hilfe des Spektrophotometers die Änderung der Lichtintensität in den beiden Spektralbezirken $\lambda = 553 - 565$ und $532 - 542{,}5$ $\mu\mu$ bestimmte. Aus den Zahlen von 10 Versuchen berechnete er, daß durch 1 Mol Ferricyanid 0,71 bis 0,94 (im Mittel 0,83) Mol Methämoglobin gebildet wird.

II.

Die etwas rohe optische Methode des Vergleichs wurde durch die gasometrische ergänzt, die zahlenmäßige Angaben versprach. Für das Ferricyanid ist seit Haldanes[2]) Untersuchungen bekannt, daß es im Überschuß die gesamte Menge des molekularen Sauerstoffs aus dem Oxyhämoglobin entbindet, so daß eine quantitative Bestimmungsmethode für den Blutsauerstoff auf diese Reaktion gegründet werden konnte[3]). Bei der Einwirkung gegebener Mengen des Salzes auf einen (etwa doppelten) Überschuß von Oxyhämoglobin fand v. Reinbold[1]) ebenfalls die Entwicklung von fast genau einem Mol Sauerstoff auf ein Mol Ferricyanid (0,95 im Mittel von 10 Versuchen).

1) Zschr. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 85, S. 250.

2) Journal of Physiology 1897, Bd. 22, S. 298; 1900, Bd. 25, S. 295.

3) Barcroft und Haldane, Journal of Physiology 1902, Bd. 28, S. 232. — Barcroft, Ebenda 1908, Bd. 37, S. 12. — Barcroft und Roberts, Ebenda 1910, Bd. 39, S. 429. — Barcroft und Morawitz, D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 223.

Ich wiederholte einen Versuch in dem gleichen Sinne wie v. Reinbold, jedoch ersetzte ich die von ihm verwendete ammoniakalische Lösung von Blut durch eine Lösung von reinem Oxyhämoglobin in destilliertem Wasser und seine Bestimmungsmethode durch das bekannte Verfahren von Haldane-Barcroft mit Differentialmanometern[1]). Ich benutzte 5 Manometer, die ich selbst mit Quecksilber auskalibriert hatte, und zugehörige, ebenfalls sorgfältig (mit ausgekochtem Wasser bekannter Temperatur) ausgewogene Gefäße nach dem Modell von Siebeck[2]) doch mit wesentlich größerem Volumen (62—71 ccm). Die Kohlensäure wurde durch festes Kalihydrat absorbiert. Zur Füllung der Manometer diente die von Brodie[3]) angegebene Flüssigkeit; die Bewegung der Reaktionsgefäße während der Einstellung und während der Gasentwicklung erfolgte durch ein Rührwerk.

Das Oxyhämoglobin war aus Rinderblut durch dreimalige Kristallisation mit Hilfe von Alkohol gewonnen. Die zuletzt erhaltene Lösung enthielt 6—7% Blutfarbstoff. Vor dem Versuch wurde sie 1 Stunde lang mit einem Luftstrom behandelt.

Eine exakte Bestimmung ihres Gehaltes, die ich mit Hilfe eines Autenrieth-Kolorimeters nach Überführung des Blutfarbstoffs in Hämatin versuchte, gelang mir nicht. Zwar verwandte ich zur Füllung des Keils eine ebenfalls rein dargestellte Hämoglobinlösung, deren Eisengehalt ich analytisch genau ermittelt und die ich darauf in reduziertem Zustande unter Wasserstoff unverändert aufbewahrt hatte, doch arbeitete ich unbedachterweise bei der (40fachen) Verdünnung der zu untersuchenden Oxyhämoglobinlösung mit einer zu geringen Menge (0,1 ccm), so daß ich hier einen Fehler vermute. Die kolorimetrische Bestimmung ergab die Zahl von 6,4%, also 0,0038 molare Konzentration, während die Sauerstoffentbindung der unverdünnten Lösung durch Ferricyanid einer 0,0053 molaren Konzentration entsprach. Die im gasometrischen Versuch verwendete Ferricyanidmenge war der kolorimetischen Bestimmung angepaßt und blieb somit hinter dem wahren molekularen Verhältnis (m. V.) 1:1 etwas zurück.

Der Versuch wurde in der Weise angesetzt, daß die gleiche Menge Oxyhämoglobinlösung (2 ccm) zweimal mit 0,5 ccm einer 0,55%igen Lösung von Kaliumferricyanid, zweimal mit ebensoviel einer gesättigten Lösung des gleichen Salzes zusammengebracht wurden, während ein fünftes Gefäß als Thermobarometer 2 ccm Wasser und 0,5 ccm gesättigter Ferricyanidlösung enthielt. Die Einzeldaten finden

1) Vgl. die Beschreibung von Siebeck in Abderhaldens Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden 1915, Bd. 8, S. 33ff.

2) Ebenda Fig. 14, S. 36.

3) Vgl. Franz Müller, Ebenda 1910, Bd. 3, S. 685.

sich auf Tabelle 3a und 3b. Die Ergebnisse waren in beiden Parallelproben vollkommen übereinstimmend: durch gesättigte Ferricyanidlösung wurde 0,24 ccm oder 0,0107 Millimol Sauerstoff entbunden, durch 0,55 %ige Lösung nur 0,20 ccm oder 0,0089 Millimol. Bezieht man diese Sauerstoffzahl auf die größere (maximale), so sind es 83 %, während die angewandte Ferricyanidmenge in Molen 78 % davon ausmacht. Die Abweichung der beiden Zahlen gibt einen Begriff der Fehlergröße der Methodik. Als Schlußfolgerung ergibt sich jedenfalls, daß bei einem m. V. von 4:5 das Ferricyanid auch 4/5 des vorhandenen Oxyhämoglobins umwandelt, d. h. daß es glatt und einfach molekular mit ihm reagiert. Die Feststellung v. Reinbolds bestätigt sich also auch für ein höheres m. V. als er angewandt hatte und das nahezu 1 beträgt.

Tabelle 3a.

Ablesungen an 5 Differentialmanometern. $p = 746{,}1$; $t = 10{,}7^{\circ}$.
Oxyhämoglobinlösung oder Wasser je 2 ccm, Ferricyanidlösung je 0,5 ccm.

Gefäßnummer		1	2	3	4	5
Volumen in ccm		66,87	70,74	62,11	62,77	62,82
Füllung		$Hb \cdot O_2$	$Hb \cdot O_2$	$Hb \cdot O_2$	$Hb \cdot O_2$	H_2O
Ferricyanid		0,55 %	0,55 %	gesättigt	gesättigt	gesättigt
Einstellung der Manometerschenkel		links 10,00 rechts	links 10,20 rechts	links 10,10 rechts	links 10,05 rechts	links 10,09 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung der Flüssigkeiten	0	10,05	10,28	10,06	10,16	10,09
	10	14,28	14,38	15,18	15,40	11,28
	22	14,62	14,70	15,49	15,72	11,58
	35	14,90	14,98	15,77	15,90	11,78

Tabelle 3b.

Berechnete Volumendifferenzen (ccm, 760 mm Hg, 0°).

Nr.	1	2	3	4
	+ 0,20	+ 0,20	+ 0,24	+ 0,24

III.

Daß bei der Einwirkung von Chinon auf Oxyhämoglobin ebenfalls Gas entbunden wurde, war leicht zu beobachten. Daß es sich um Sauerstoff handelte, war zwar von vornherein anzunehmen, wurde jedoch außerdem noch ausdrücklich festgestellt:

Ein aufrecht stehendes, zylindrisches Glasgefäß, das oben und unten Dreiweghähne mit kapillaren Bohrungen trug und von Hahn

zu Hahn einen Inhalt von 184,2 ccm besaß, wurde durch einen Weg des unteren Hahns mit einem Quecksilberniveaugefäß, durch einen Weg des oberen Hahns mit einer Gasbürette in Verbindung gebracht, die ebenfalls mit luftfreiem Quecksilber gefüllt war; natürlich waren die Verbindungswege mit den Hahnbohrungen durch Quecksilber gefüllt. Darauf wurden unter Benutzung von Büretten durch den zweiten unteren Weg erst genau 50 ccm einer Blutlösung, dann 50 ccm einer Chinonlösung in das Gefäß gegeben, während durch den zweiten oberen Weg die Luft unter Atmosphärendruck entwich; nach sofortigem Schluß beider Hähne wurde kräftig umgeschüttelt, dann die Verbindung zu der Gasbürette geöffnet und noch mehrmals geschüttelt. Nach 1 Stunde wurde eine Volumenvermehrung von 9,2 ccm abgelesen, die sich nicht weiter änderte; durch mehrmaliges Hin- und Hertreiben wurden die Gase gut gemischt, darauf eine Probe von 49,8 ccm in die Bürette übergetrieben, die nunmehr von dem Zylindergefäß getrennt und mit einer Hempelschen Gaspipette verbunden wurde, die mit alkalischer Pyrogallollösung beschickt war. Nach mehrmaligem Schütteln mit dieser verminderte sich das Gasvolumen auf 36 ccm; 13,8 ccm waren also absorbiert. (Temperatur und Barometerdruck blieben während des Versuchs konstant.)

Die Reaktion hatte also 9,2 ccm Gas entbunden, das sich mit 84,2 ccm Luft zu 93,4 ccm mischte; von dieser Mischung waren 13,8:49,8, also im ganzen 25,9 ccm Sauerstoff. Das ursprünglich vorhandene Luftvolumen konnte nur 17,4 ccm Sauerstoff liefern, demnach müssen 8,5 ccm Sauerstoff neu gebildet sein. Die Differenz zwischen der gesamten Volumenvermehrung von 9,2 und der berechneten Menge Sauerstoff von 8,5 ccm ist zu klein, um Beachtung zu verdienen; ein Fehler von 0,25 ccm bei jeder der beiden Volumenbestimmungen reicht zur Erklärung aus. Chinon entbindet also molekularen Sauerstoff aus Oxyhämoglobin genau wie das Ferricyanid.

Die angewandte Chinonlösung hatte eine Konzentration von 0,97 % (0,09 molar). Die Blutlösung war durch Mischen von Blutkörperchenbrei mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers gewonnen und wurde daher als 0,009 molar angesehen; in 50 ccm konnte daher ungefähr 0,45 Millimol angenommen werden. Die entbundene Menge von 9 ccm Sauerstoff entspricht etwa 0,4 Millimol. Demnach ist annähernd die ganze Menge des Oxyhämoglobinsauerstoffs frei geworden.

IV.

Genauere Messungen und vor allem Vergleiche mit dem Ferricyanid an demselben Blute wurden wiederum unter Benutzung der

Barcroftmanometer und Siebeckscher Gefäße vorgenommen. Stets wurde dazu 50%ige Lösung von Blutkörperchenbrei benutzt. In jedem Versuch wurde jedoch auch ein Manometer mit heißgesättigter Lösung von Ferricyanid angesetzt, das eine genaue Messung des angewandten Oxyhämoglobins lieferte. Wegen der zur Anwendung kommenden größeren Mengen der Methämoglobinbildner wurden deren Lösungen in den Hauptraum der Siebeckgefäße gegeben, die Blutlösung in den birnenförmigen seitlichen Ansatz; trotzdem war vollständige Mischung beider Flüssigkeiten leicht möglich. Etwaige Kohlensäure wurde wieder durch Kalihydrat, das sich in dem mittleren Röhrchen befand, absorbiert.

Von einer Anzahl von Versuchen, die in dieser Weise ausgeführt wurden, seien nur die letzten, bestgelungenen beschrieben: sie wurden an dem gleichen Blutkörperchenbrei im Laufe zweier aufeinanderfolgender Tage mit jedesmal 4 Manometern vorgenommen, von denen zwei die beiden Giftlösungen in der gewünschten Konzentration, eines gesättigte Ferricyanidlösung und das letzte Wasser enthielt, so daß es als Thermobarometer dienen konnte. Parallel den an die Manometer angeschlossenen Proben wurden ebensolche Mischungsverhältnisse, jedoch in stärkerer Verdünnung mit Wasser, in Reagenzgläsern angesetzt, in denen das optische Verhalten beobachtet wurde. Auf Tabelle 4 finden sich die erhaltenen Werte — nach Umrechnung auf Gasvolumina — zusammengestellt.

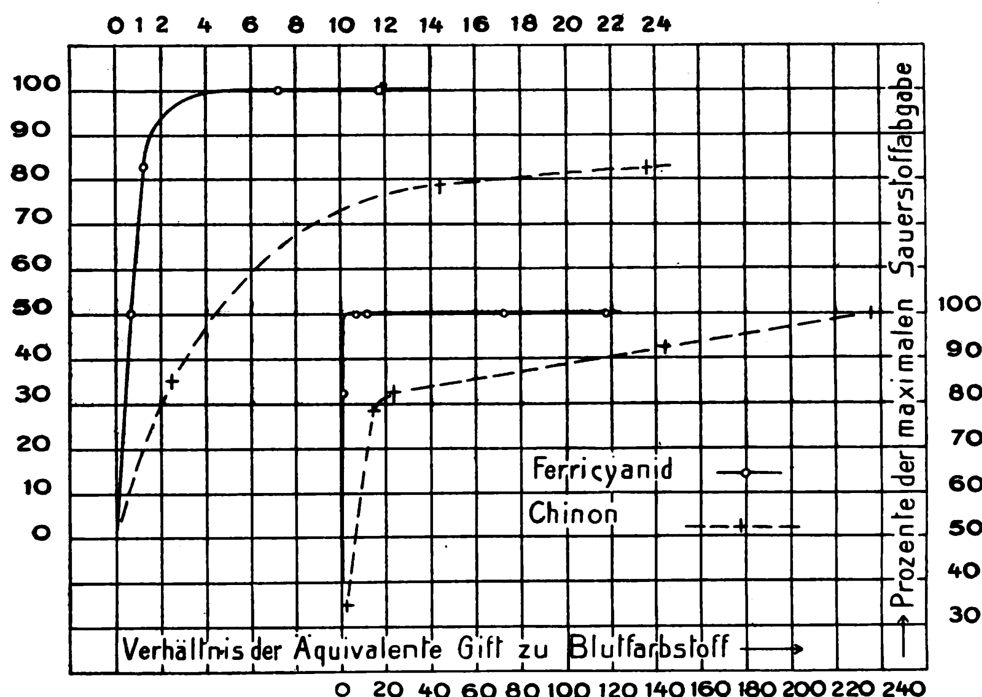
Tabelle 4.

In allen Manometerproben 1 ccm Blutlösung.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
	Molares Verhältnis Gift zu Blutfarbstoff		Maximale O_2-Abgabe (Ferricyanid gesättigt)	Ferricyanid			Chinon		
	geschätzt	berechnet nach Stab c		abgegeben O_2 ccm	O. S.	M. S.	abgegeben O_2 ccm	O. S.	M. S.
1. Tag	1	1,25	0,16	0,14	(+)	++	0,06	+	+
	10	11,8	0,17	0,17	—	++	0,14	(+)	+
	100	118	0,17	0,17	—	++	0,17	—	++
2. Tag	0,5	0,72	0,14	0,07	+	+	0,00	++	(+)
	5	7,2	0,14	0,14	—	++	0,11	+	+
	50	72	0,14	0,14	—	++	0,13	?	++

Man erkennt aus den Angaben der Tabelle 4 die völlige Harmonie zwischen optischem Bilde und Sauerstoffentbindung. Auf der Kurventafel sind die Ergebnisse in der Art zusammengefaßt, daß an

Stelle der Mole der Tabelle 3, Stab b, die Aquivalente gesetzt wurden, daß ferner die absoluten Zahlen für den freigegebenen Sauerstoff als relative Werte bezogen auf das Maximum der möglichen Entbindung wiedergegeben wurden. (Das Maximum ist an den beiden Versuchstagen nicht konstant geblieben.)



Trotzdem man an die Methode keine allzu strengen Anforderungen stellen kann, haben die Versuche doch ein klares Bild gegeben: Ferricyanid reagiert so scharf, daß bis zur Konzentration von einem Äquivalent fast soviel Methämoglobin gebildet wird, als der molaren Konzentration entspricht. Ob bei 1 Mol ein Umsatz von genau 100 % erzielt wird, läßt sich nicht entscheiden. Doch tritt dies spätestens bei der 4fachen Konzentration vollständig ein. Chinon liefert einen viel geringeren Umsatz, der bei 10facher Äquivalentkonzentration erst $^3/_4$ des möglichen Maximums beträgt, während dieses erst bei mehr als 200facher Äquivalentkonzentration erreicht wird. Die Versuche bestätigen in jeder Weise die Schlußfolgerungen, die bereits auf Grund der optischen Beobachtungen gezogen wurden (vgl. oben S. 130).

Zusammenfassung.

Optische und gasometrische Beobachtungen ergeben, daß Chinon ebenso wie Ferricyanid je nach der einwirkenden Menge die ganze

Skala der möglichen Mischungsverhältnisse Methämoglobin : Oxyhämoglobin zu erzeugen vermag. Während aber bereits durch einen geringen (etwa 2—3fachen) Überschuß an Ferricyanidäquivalenten der letzte Rest Oxyhämoglobin in Methämoglobin verwandelt wird, sind vom Chinon annähernd hundertmal soviel Äquivalente erforderlich. Dementsprechend sind auch in geringeren Konzentrationen die Umsätze geringer. Die charakteristischen Eigenheiten der umkehrbaren Reaktion treten in dem System Blutfarbstoff—Chinon noch viel stärker hervor als in dem System Blutfarbstoff—Ferricyanid.

Berichtigung zu der Arbeit »Studien über Methämoglobinbildung«, III. Mitteilung[1]).

Infolge einer erst nachträglich bemerkten Gedankenlosigkeit wurden die in der Arbeit benutzten Feinmanometer als »Differentialmanometer« bezeichnet (S. 131—132). Es handelte sich jedoch nicht um diese, sondern um die gewöhnlichen Manometer nach Barcroft, die auf einer Seite offen mit der Atmosphäre kommunizieren.

W. Heubner.

1) Dieses Archiv Bd. 100, S. 128—136.

X.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

32. Studien über Methämoglobinbildung.

IV. Mitteilung[1]).

Von

Wolfgang Heubner und Rolf Meier.

(Eingegangen am 11. VII. 1923.)

I. Hydrochinon.

Die früher erörterten Vermutungen über die Abhängigkeit der Blutfarbstoffwirkung des Hydrochinons von seiner vorherigen Umwandlung in Chinon[2]) waren der Anlaß, nach genauerer Aufklärung über die Reaktion des Chinons[3]) auch das Hydrochinon und ähnliche Substanzen nochmals und unter Verwendung der gleichen Methodik, d. h. vor allem unter gasometrischer Kontrolle zu untersuchen. Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie sie in der vorstehenden Abhandlung beschrieben wurde[3]); doch verdient es Erwähnung, daß in jedem gasometrischen Versuch mindestens 4 Differentialmanometer zugleich angesetzt wurden, nämlich außer der Blut-Giftlösung und dem (mit Wasser und Ferricyanid beschickten) Thermobarometer ein Gefäß mit dem angewandten Gift allein (ohne Blut), endlich eine Blutprobe mit gesättigter Ferricyanidlösung. Die Blutlösung war wie früher stets durch Mischung gewaschener Rinderblutkörperchen mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers und einstündiges Durchleiten eines Luftstroms gewonnen. Selbstverständlich war die Kon-

---

1) Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt, der hierdurch öffentlich Dank gesagt sei.

2) Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 241, 247ff. und 256.

3) Vgl. die vorausgehende Mitteilung: Rolf Meier, Aepp. Band 100, S. 128.

zentration der Reaktionsgemische an Blutfarbstoff in allen Vergleichsversuchen dieselbe.

Die Tabellen 1a—c zeigen die Befunde bei einem mit dem gleichen Blut angestellten optischen und gasometrischen Versuch.

Tabelle 1a.

Optischer Befund in Blut-Hydrochinongemischen.
(O.S. = Oxyhämoglobinstreifen, M.S. = Methämoglobinstreifen.)

Zeit nach der Mischung in Minuten	Molares Verhältnis Gift : Blutfarbstoff 1			10			100		
	Farbe	O.S.	M.S.	Farbe	O.S.	M.S.	Farbe	O.S.	M.S.
5	rot	++	—	rot	++	—	rot	++	—
10	»	++	—	»	++	—	braunrot	++	?
20	»	++	—	»	++	—	»	++	+
35	»	++	—	bräunlichrot	++	—	rotbraun	+	+
50	»	++	—	braunrot	++	(+)	»	+	++
80	»	++	—	»	++	+	»	(+)	++

Tabele 1b.

Ablesungen von 5 Barcroftmanometern. p = 742 mm; t = 17°.
(Blutlösung 0,009 molar (B), Hydrochinonlösung 0,09 molar (H), Ferricyanidlösung heißgesättigt (F).)

Gefäßnummer		1	4	3	5	6
Volumen in ccm		66,87	62,77	62,11	62,82	65,94
Füllung in ccm		1 B, 1 H, 9 H_2O	1 B, 10 H	10 H, 1 H_2O	1 B, 1 F, 9 H_2O	1 F, 10 H_2O
Einstellung der Manometerschenkel		links 10,0 rechts	links 10,0 rechts	links 10,0 rechts	links 10,0 rechts	links 10,0 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung der Flüssigkeiten	0	10,1	10,07	10,0	10,1	10,0
	15	10,0	9,55	10,4	13,45	10,45
	30	9,6	8,8	10,45	13,5	10,45
	45	9,0	7,5	10,4	13,6	10,4
	60	8,8	6,5	10,4	13,67	10,4
	75	8,5	5,5	10,2	13,48	10,2

Tabelle 1c.

Volumenänderung des Gasraums über Blut-Hydrochinongemischen (ccm; 760 mm Hg; 0°).
(m.V. = molares Verhältnis des Giftes zum Blutfarbstoff, roh geschätzt.)

Minuten nach der Mischung	Blut und Hydrochinon m.V. = 10	Blut und Hydrochinon m.V. = 100	Hydrochinon ohne Blut	Ferricyanid-kontrolle
45	— 0,04	— 0,13	0	+ 0,16
75	— 0,08	— 0,23	0	+ 0,16

Der Versuch 1 liefert also das Ergebnis, daß bei der Methämoglobinbildung durch Hydrochinon nicht nur kein Sauerstoff abgegeben, sondern im Gegenteil Sauerstoff aus dem Gasraum verbraucht wird. Dieser Verbrauch nimmt mit der Zeit zu bis zu Werten, die größer sind als die gesamte Sauerstoffmenge, die an dem ursprünglich vorhandenen Oxyhämoglobin haftete (vgl. Ferricyanidkontrolle); der Verbrauch wächst mit der vorhandenen Hydrochinonmenge und ist daher auch proportional der Bildung von Methämoglobin. Hydrochinon ohne Gegenwart von Blutlösung nimmt unter gleichen Bedingungen keine meßbare Menge Sauerstoff auf.

Aus diesen Daten läßt sich kaum ein anderer Schluß ziehen, als daß der verbrauchte Sauerstoff zur Oxydation von Hydrochinon dient. Die früher erörterte Möglichkeit[1], daß die Oxydation des Hydrochinons durch Oxyhämoglobin beschleunigt wird, ist damit tatsächliche Feststellung geworden. Daß das oder mindestens ein Oxydationsprodukt Chinon sei, ist gewiß keine unerlaubte Annahme. Da im Versuch 1 bei dem molaren Verhältnis Gift zu Blutfarbstoff (m.V.) 10 optisch nach 20 Minuten noch keine, nach 35 Minuten eine eben beginnende Methämoglobinbildung wahrzunehmen, gasometrisch aber nach 30 Minuten ein meßbarer Sauerstoffverbrauch zu konstatieren war, so könnte dieser Befund den Schluß stützen, daß primär Chinon gebildet wird und dieses Methämoglobin erzeugt. Dabei ist der Sauerstoffverbrauch des Hydrochinons größer als die Sauerstoffentwicklung durch die Methämoglobinbildung, so daß eine Vermehrung des Gasvolumens nicht zustande kommen kann.

II. Aminophenol.

Das dem Hydrochinon ähnlich gebaute p-Aminophenol wurde in gleicher Weise untersucht. Verwendet wurde ein Präparat des Chlorhydrats, das uns die Firma Bayer-Elberfeld freundlichst überlassen hatte; die (0,009 molare) Lösung der Substanz wurde mit Natronlauge sorgfältig gegen Lakmus neutralisiert.

Das Präparat war, wie ein ebensolches von ortho-Aminophenol, leicht grau gefärbt; die Lösungen besaßen ganz leichte gelbliche Tönung. Sie wurden zur Nachprüfung der früheren Angaben benutzt: bei m.V. = 4 bewirkten beide Substanzen starke Methämoglobinbildung, die Orthoverbindung deutlich rascher; nach 24 Stunden war durch beide die Umwandlung maximal; bei schwächeren Konzentrationen (m.V. = 1 oder 0,5) waren auch nach dieser Zeit O.S. neben dem M.S. erkennbar, wenn auch die spektroskopische Beobachtung durch Bildung von Niederschlägen stark erschwert war.

1) W. Heubner, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 72, S. 257.

Bei Sauerstoffabschluß bewirkten **beide** Aminophenole im m.V. = 1 oder = 4 binnen 24 Stunden **keine Spur** Methämoglobin. Dies sei ausdrücklich betont gegenüber der früheren Beobachtung von Heubner[1]), bei der ortho-Aminophenol im m.V. = 15 trotz Sauerstoffabschluß bereits nach 4 Minuten eine deutliche Methämoglobinbildung bewirkt hatte. Wir müssen annehmen, daß es sich damals um ein partiell zersetztes Präparat gehandelt hat.

Tabelle 2a.

Optischer Befund in Mischungen von Blut- und p-Aminophenollösung.

Minuten nach der Mischung	m.V. = 1 O.S.	m.V. = 1 M.S.	m.V. = 10 O.S.	m.V. = 10 M.S.
10	++	—	++	?
25	++	—	++	(+)
110	++	(+)	+	++
215	+	+	+	++
300	+	+	(+)	++
410	+	+	(+)	++

Tabelle 2b.

Ablesungen von 5 Barcroftmanometern. p = 740 mm; t = 14°. Blutlösung (B) und Aminophenollösung (A) 0,009 molar, Ferricyanidlösung heißgesättigt (F).)

Gefäßnummer		1	2	4	5	6
Füllung in ccm		1 B, 1 A, 9 H_2O	1 B, 10 A	10 A, 1 H_2O	1 B, 1 F, 9 H_2O	1 F, 10 H_2O
Einstellung der Manometerschenkel		links 10,62 rechts	links 9,72 rechts	links 10,03 rechts	links 9,50 rechts	links 10,04 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung der Flüssigkeiten	0	10,70	9,82	10,05	9,60	10,09
	10	10,62	10,04	10,05	12,82	10,04
	25	10,80	9,90	10,20	13,00	10,54
	110	11,32	8,10	10,70	13,74	11,10
	215	11,58	7,12	11,09	14,24	11,42
	300	11,48	6,02	11,07	14,27	11,43
	410	10,68	2,90	10,70	14,00	11,20

Tabelle 2c.

Volumenänderung des Gasraums über Mischungen von Blut- und Aminophenollösung (ccm; p = 760 mm Hg; t = 0°).

Stunden nach der Mischung	Blut und Aminophenol m.V. = 1	Blut und Aminophenol m.V. = 10	Aminophenol ohne Blut	Ferricyanidkontrolle
2	— 0,04	— 0,16	— 0,01	+ 0,15
7	— 0,08	— 0,58	— 0,02	+ 0,16

1) a. a. O., S. 259, Versuch 12.

Auf den Tabellen 2a—c finden sich die Daten eines Versuchs mit p-Aminophenol wiedergegeben. Man erkennt bei einem Vergleich mit Versuch 1 die prinzipielle Analogie zum Hydrochinon, zugleich aber auch die wesentlich stärkere Wirksamkeit des Aminophenols: denn etwa gleichstarke optische Veränderung und gleiche Größenordnung des Sauerstoffverbrauchs findet man bei 10mal kleinerem m.V. Im Einklang damit kommt eine spontane Oxydierbarkeit des Aminophenols durch meßbaren Sauerstoffverbrauch in dem blutfreien Gefäß deutlich zum Ausdruck.

Die Konzentration des Blutfarbstoffs war im Versuch 1 und 2 die gleiche, nämlich entsprechend 0,16 ccm locker gebundenem Sauerstoff. Betrachtet man nun vergleichsweise die Intensitäten der Methämoglobinbildung und die Werte des Sauerstoffverbrauchs, so findet man für Hydrochinon und Aminophenol — soweit die Beobachtungen überhaupt quantitative Schätzung zulassen — eine so weitgehende Übereinstimmung, daß man notwendigerweise einen analogen Reaktionsmechanismus voraussetzen muß.

III. Hydrazobenzol, Azoxybenzol.

Zur Prüfung der Annahme, daß auch beim Aminophenol der Übergang in eine chinoide Form Voraussetzung für seine Wirkung auf den Blutfarbstoff sei, schien es geboten, noch andere stickstoffhaltige Benzolderivate zu prüfen, besonders auch solche, bei denen eine Chinoniminbildung weniger nahe liegt. Unter ihnen wies das leicht oxydierbare Hydrazobenzol in seiner Reaktionsweise die nächste Verwandtschaft mit den beiden bereits besprochenen Substanzen auf.

Wir erhielten ein frisch dargestelltes, schneeweißes, krystallisiertes Präparat dankenswerterweise aus dem Göttinger Chemischen Institut. Da die Substanz schwer löslich ist — nach unseren Erfahrungen bis höchstens 0,05 % —, wurden die optischen Versuche nicht in Reagenzgläsern, sondern in Kolben ausgeführt; die dadurch erreichte große Schichtdicke erlaubte das Arbeiten mit etwa 100fach verdünnten Blutlösungen, ohne die Sicherheit der spektroskopischen Untersuchung, vor allem auf den M.S. zu gefährden.

Bei den gasometrischen Versuchen war dieser Ausweg natürlich durch die gegebenen kleineren Volumina der Apparate verschlossen. Doch gelang es mit bestem Erfolge, an Stelle der molekularen Lösung eine feine Suspension des Hydrazobenzols zu verwenden, die folgendermaßen hergestellt wurde: Aus salzfrei dialysierter Gelatine wurde durch Kochen eine Lösung von β-Glutin bereitet, von der eine Probe 7,7 % Trockenrückstand lieferte; eine abgewogene Menge Hydrazobenzol wurde in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und die klare Lösung vorsichtig in einen

großen (etwa 100 fachen) und heftig geschüttelten Überschuß der Gelatinelösung getropft. Das Ergebnis war eine dichte weiße, milchartige Flüssigkeit, die mehrere Stunden lang stabil homogen blieb und 0,15 % Hydrazobenzol enthielt; sie wirkte im Reagenzglas stark methämoglobinbildend, jedoch waren spektroskopische Beobachtungen kaum möglich.

Auch in den verdünnten klaren Lösungen erwies sich Hydrazobenzol als ziemlich starker Methämoglobinbildner. Eine Illustration dazu liefert der auf Tabelle 3 wiedergegebene Versuch.

Tabelle 3.

Optischer Befund in Mischungen von Blut- und Hydrazobenzollösung.

Zeit nach der Mischung	m.V. = 1 O.S.	m.V. = 1 M.S.	m.V. = 2 O.S.	m.V. = 2 M.S.	m.V. = 4 O.S.	m.V. = 4 M.S.	m.V. = 8 O.S.	m.V. = 8 M.S.
10 Minuten	++	(+)	++	(+)	++	(+)	++	(+)
30 »	++	(+)	++	(+)	++	(+)	+	+
60 »	++	(+)	++	(+)	++	(+)	+	+
2 Stunden	++	(+)	++	(+)	+	+	?	+
4 »	++	(+)	+	+	+	+	—	++
24 »	++	(+)	+	+	+	+	—	++

Gegenüber reduziertem Blutfarbstoff verhält sich Hydrazobenzol indifferent: im m.V. = 4 hatte es im Laufe von 36 Stunden das Spektrum von reduziertem Hämoglobin nicht im geringsten verändert.

Das Ergebnis einiger gasometrischer Versuche geben die Tabellen 4 und 5a und b; die beiden Versuchsreihen wurden am gleichen Tage und mit demselben Blute ausgeführt.

Tabelle 4.

Ablesung von 5 Barcroftmanometern. p = 739,8; t = 16°.
(Blutlösung 0,009 molar (B), Hydrazobenzol-Gelatine-Suspension 0,009 »molar« (Hz), Gelatinelösung 7,7 % (G.).)

Gefäßnummer		1	2	3	4	5
Füllung in ccm		0,05 B, 1 Hz, 9 G	0,05 B, 10 Hz	0,5 B, 10 Hz	5 B, 10 Hz	10 Hz, 5 G,
Einstellung der Manometerschenkel		links 19,98 rechts	links 18,49 rechts	links 19,30 rechts	links 19,30 rechts	links 19,50 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung der Flüssigkeiten	0	19,95	18,60	19,30	19,20	19,58
	15	20,32	19,35	19,07	16,00	19,58
	30	19,95	19,18	17,39	9,10	19,80
	45	19,72	19,18	16,30	4,30	19,90
	70	19,68	18,70	15,40	1,10	19,98

Die Zahlen der Tabelle 4 wurden nicht genauer auf Volumina umgerechnet, da sie das Prinzipielle auch so erkennen lassen, im einzelnen jedoch nicht völlig im Einklang zueinander stehen; jedoch sei als bemerkenswert hervorgehoben, daß anscheinend in den Gefäßen 1 und 2 bei größerem Überschuß des Giftes Sauerstoff entbunden worden ist.

Tabella 5a.

Barcroftmanometer. p = 740; t = $15^1/_2{}^{\circ}$.
Bezeichnungen wie auf Tabelle 4; Ferricyanidlösung heißgesättigt (F).

Gefäßnummer		1	3	4	5	6
Füllung in ccm		1 B, 1 Hz	1 B, 10 Hz	10 Hz, 1 H_2O	1 B, 1 F	1 F, 1 H_2O
Einstellung der Manometerschenkel		links 9,6 rechts	links 9,29 rechts	links 9,5 rechts	links 9,4 rechts	links 9,8 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung der Flüssigkeiten	0	9,69	9,40	9,51	9,43	9,81
	15	8,36	7,05	9,62	13,25	10,81
	30	8,37	3,40	9,82	13,34	10,98
	50	8,61	1,21	10,20	13,70	11,22
	85	8,58	— 0,1	10,20	13,80	11,23

Tabelle 5b.

Volumenänderung des Gasraums über Mischungen von Blut- und Hydrazobenzollösungen (ccm).

Minuten nach der Mischung	Blut und Hydrazobenzol m.V. = 1	Blut und Hydrazobenzol m.V. = 10	Hydrazobenzol ohne Blut	Ferricyanid-kontrolle
30	— 0,18	— 0,45	— 0,05	+ 0,22
85	— 0,20	— 0,70	— 0,05	+ 0,22

Aus den Befunden ist zu folgern: Hydrazobenzol ist — wie bekannt — bereits durch Luftsauerstoff noch wesentlich leichter oxydierbar als Aminophenol und daher wird diese Oxydation auch durch Blut beträchtlich stärker beschleunigt. Dem Ausmaß des Sauerstoffverbrauchs ist wiederum der Grad der Methämoglobinbildung parallel.

Bei dem m.V. = 8 ist nach 4 Stunden die Methämoglobinbildung maximal; allerdings ist zu bedenken, daß im Vergleich zum Aminophenol das Hydrazobenzol doppelmolekular ist, da es zwei Benzolkerne enthält; will man vergleichen, so müßte man die Zahlen für das m.V. verdoppeln, also z. B. 16 statt 8 rechnen. Beachtet man dies, so ist erkennbar, daß (auf den Benzolkern gerechnet) die Intensität der Methämoglobinbildung nicht deutlich stärker ist als bei Aminophenol, der Sauerstoffverbrauch aber erheblich größer.

In dem Versuch mit m.V. = 1 scheint sich bereits ein Stillstand der Sauerstoffaufnahme anzuzeigen, da das Volumen nach 30 und nach 85 Minuten nahezu das gleiche blieb. Rechnet man die verbrauchte Sauerstoffmenge in Mole um (ohne bei dem geringen Grad der Methämoglobinbildung auf etwaigen Verbrauch von Oxyhämoglobinsauerstoff Rücksicht zu nehmen), so kommt man zu einem Mol Sauerstoff auf ein Mol Hydrazobenzol; dies spricht stark zugunsten der Annahme, daß die Oxydation über die Stufe des Azobenzols hinausgeht.

Azobenzol ist selbst nahezu ohne Wirkung auf den Blutfarbstoff. Gesättigte Lösungen in Wasser enthalten etwa $^1/_2$ mg auf 100 ccm, sind also etwa 0,025 millimolar. Davon wurden im Gesamtvolumen von 100 ccm 36, 72 und 99 ccm mit 1 ccm Blutkörperchenlösung (mit etwa 0,009 Millimol Oxyhämoglobin) vermischt, so daß das m.V. 1, 2 und 2,75 betrug; außerdem wurde unter Zusatz von Gelatine eine Mischung hergestellt, in der durch fein suspendiertes Azobenzol das m.V. auf 10 gebracht wurde. In keiner dieser Proben ließ sich bei einer Beobachtung bis zu 9 Stunden weder makroskopisch, noch spektroskopisch auch nur eine Spur einer Farbänderung gegenüber der Kontrolle erkennen; erst nach 2 Tagen war in der gelatinehaltigen, nach 3 Tagen bei dem m.V. 2 und 2,75 eine geringe Dunkelfärbung und ein schwacher Methämoglobinstreifen zu erkennen.

Die oben angeführten Erfahrungen über die Sauerstoffaufnahme des Hydrazobenzols bei Gegenwart von Blutfarbstoff legten den Gedanken nahe, daß es sich in Azoxybenzol verwandele; denn dazu ist 1 Mol Sauerstoff auf 1 Mol Hydrazobenzol notwendig. Aus diesem Grunde wurde auch Azoxybenzol einer kurzen Untersuchung unterzogen: Gegenüber reduziertem Blut war es vollkommen wirkungslos (m.V. = 4 während 24 Stunden). Aber auch bei Sauerstoffgegenwart war seine Wirkung ganz wesentlich schwächer als die des Hydrazobenzols, wenn auch entschieden größer als die des Azobenzols; bei der gleichen Verdünnung des Blutfarbstoffs und des Giftes wie in den oben angeführten Versuchen mit Hydrazobenzol erzeugte Azoxybenzol bei m.V. = 1 binnen 24 Stunden nur eine eben erkennbare Spur Methämoglobin, bei m.V. = 8 nach 1 Stunde einen angedeuteten, nach 24 Stunden noch immer recht schwachen Methämoglobinstreifen; die Oxyhämoglobinstreifen waren bei der von uns geübten groben Beobachtung nicht merklich abgeschwächt. Unter diesen Bedingungen versprachen gasometrische Versuche von vornherein so geringe Ausschläge, daß darauf verzichtet wurde.

Man steht also bei dieser Substanzengruppe der Tatsache gegenüber, daß die höher oxydierten auf den Blutfarbstoff schwächer einwirken als diejenige, die selbst leicht oxydierbar ist. Dies ist ein ausgesprochener Gegensatz zu dem Verhalten von Chinon und

Hydrochinon. Es ist bestimmt auszuschließen, daß etwa Hydrazobenzol erst in Azoxybenzol verwandelt würde und nun dies Oxydationsprodukt den Blutfarbstoff angreife; vor allem steht einer solchen Annahme auch die Unwirksamkeit des Azoxybenzols gegenüber reduziertem Hämoglobin entgegen. Daß auch keine sonstigen, höheren Oxydationsprodukte des Hydrazobenzols in Frage kommen, die eine dem Chinon ähnliche Rolle spielen könnten, wird unten noch weiter belegt werden (vgl. S. 146f., sowie die folgende Mitteilung).

Man ist also genötigt, den Oxydationsvorgang am Hydrazobenzol selbst mit seiner Wirkung auf den Blutfarbstoff in kausalen Zusammenhang zu bringen. Die Annahme einer Reduktion des Blutfarbstoffs durch das Gift wäre aus dem Grunde absurd, weil bereits bei dem m.V. = 1 in kurzer Zeit eine Menge Sauerstoff verbraucht wird, die die überhaupt vorhandene Gesamtmenge locker gebundenen Oxyhämoglobinsauerstoffs nahezu erreicht, während zugleich die weit überwiegende Menge des Oxyhämoglobins gar nicht angegriffen wird (vgl. Tabelle 3 und 5b). Der postulierte Zusammenhang kann also in nichts anderem bestehen, als in einer gekuppelten Oxydation, d. h. die bei der Oxydation des Hydrazobenzols eintretende »Aktivierung« des Sauerstoffs befähigt diesen, auch das Hämoglobin anzugreifen und dessen Ferroeisen zur Ferristufe zu oxydieren. Die Reaktion steht also in völliger Parallele zu dem alten Befunde von Hoppe-Seyler[1]), dem er auch bereits die analoge Deutung gab, nämlich der Bildung von Methämoglobin durch Palladiumwasserstoff.

Interessant ist dabei die Erscheinung, daß Blutfarbstoff als energischer Katalysator die Oxydation des Hydrazobenzols durch Luftsauerstoff beschleunigt, dabei aber selbst von dieser katalytischen Wirkung getroffen wird. Der Vorgang ist im Prinzip der gleiche, wie ihn Rudolf Mayer[2]) für die Reaktion des Blutfarbstoffs mit Chlorat erkannt hat, nur daß hier der Sauerstoff des Giftes, beim Hydrazobenzol der Sauerstoff der Luft aktiviert wird.

Bei dieser Sachlage wird man fragen müssen, ob denn bei der Reaktion zwischen Blutfarbstoff und Hydrochinon oder Aminophenol nicht auch die Bildung des chinoiden Oxydationsproduktes nebensächlich und der Vorgang der Oxydation, eben die Aktivierung des Sauerstoffs, als das Wesentliche für die Methämoglobinbildung anzusehen sei. Es will uns scheinen, als wenn diese Schlußfolgerung doch unbedacht wäre; gewiß wird es sich nicht leugnen lassen, daß

1) Ztschr. f. physiol. Chem. 1878, Bd. 2, S. 149 und 151f.
2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1922, Bd. 95, S. 351.

dies Moment mit in Frage kommt, aber es gibt gute Gründe dagegen, daß es den Tatbestand erschöpfe: einmal ist es auffallend, daß bei gleicher Oxydationsgeschwindigkeit Hydrochinon und Aminophenol zwar unter sich ziemlich gleich stark, aber viel stärker als Hydrazobenzol Methämoglobin bilden; zweitens bleibt die früher[1]) geschilderte, über das molekulare Verhältnis weit hinausgehende Methämoglobinbildung durch sehr kleine Mengen Hydrochinon oder Aminophenol zu erklären, die mit der Zeit fortschreitet, während die Reaktion mit Hydrazobenzol nach einigen Stunden zum Stillstand zu kommen scheint; wir glauben, daß die Tatsachen nicht anders gedeutet werden können, als daß die chinoiden Substanzen intermediär wiederum hydrochinoid werden usf., d. h. daß die primär erzeugten Oxydationsprodukte ihrerseits oxydierend auf den Blutfarbstoff einwirken.

IV. Nitrosobenzol, Nitrosophenol.

Da das Azoxybenzol gegenüber reduziertem Blutfarbstoff unwirksam war, bei Sauerstoffgegenwart aber zwar schwach, doch unverkennbar Methämoglobin erzeugte, mußte an die Möglichkeit gedacht werden, daß es noch weiter oxydiert werde, z. B. zu Nitrosobenzol. Das nah verwandte Nitrosophenol schien uns als Zwischenprodukt zwischen Nitrobenzol und Aminophenol von Interesse; nach Erich Meyer[2]) tritt ja im Harn nach Nitrobenzolvergiftung neben Aminophenol auch Nitrophenol (und Nitrosophenol?) auf. Überdies war unsere Aufmerksamkeit durch die am Nitrit beobachteten Erscheinungen[3]) auf diese Derivate der salpetrigen Säure gelenkt. Aus diesen Gründen suchten wir zu einem schätzungsweise quantitativen Urteil über die Wirkung dieser Substanzen auf den Blutfarbstoff, besonders auch im Vergleich zu den übrigen untersuchten Giften, zu gelangen, obwohl qualitative Beobachtungen bereits vorlagen[4]).

p-Nitrosophenol wirkte bei geringem molekularen Überschuß nur schwach methämoglobinbildend; selbt bei m.V. = 8 war erst nach Stunden ein ganz schwacher M.S. wahrzunehmen, während nach 24 Stunden bis herab zu der geringsten angewandten Konzentration m.V. = 0,5 eine schwache Methämoglobinbildung aufgetreten war. Außerdem aber war in allen Proben beim Zutropfen der Lösung,

1) W. Heubner, I. Mitteilung. Dieses Archiv 1913, Bd. 72, S. 247 und 250.

2) Ztschr. f. physiol. Chemie 1906, Bd. 46, S. 497.

3) Vgl. Heubner und Rhode, II. Mitteilung. Dieses Archiv Bd. 100, S. 117.

4) W. Heubner, Zentralbl. f. Gewerbehygiene 1914, Bd. 2, S. 411. — W. Lipschitz, Ztschr. f. physiol. Chemie 1920, Bd. 109, S. 189 und 224f.

und zwar zunehmend, mit steigender Nitrosophenolkonzentration ein flockiger grauer Niederschlag ausgefallen.

Vom Nitrosobenzol beschreibt Lipschitz (a. a. O.) als einzige Wirkung Dunkelfärbung in Blutlösung, die nicht von Methämoglobin herrührt. Auch wir konnten diese eigentümliche Dunkelfärbung bestätigen, fanden aber unter geeigneten Bedingungen auch sichere Methämoglobinbildung, außerdem als charakteristische neue Erscheinung Reduktion des Blutfarbstoffs. Tabelle 6 gibt den Befund wieder, wie wir ihn in mehreren gleichartigen Versuchen immer übereinstimmend erhoben.

Tabelle 6.

Optische Befunde in Blut-Nitrosobenzolmischungen.

Stunden nach der Mischung	m.V. = 1			m.V. = 2			m.V. = 4			m.V. = 8		
	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.
1/4	++	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—
1	++	—	—	+	+	(+)	(+)	+	(+)	?	++	(+
2	++	—	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	?	++	(+)
4	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	+	(+)	?	++	(+)
17	+	(+)	+	(+)	(+)	+	(+)	+	+	?	++	(+)

Die Farbe der Mischungen war überall dunkel, bei m.V. = 1 jedoch vorherrschend rot, bei m.V. = 2 leicht bräunlich, bei den höheren m.V. mehr und mehr violett. Man trifft also bei den gewählten Konzentrationsbreiten und Zeiten Gemische von Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Methämoglobin an, in denen das reduzierte Hämoglobin um so stärker hervortritt, je größer die Menge Nitrosobenzol ist; Methämoglobin überwiegt am meisten bei dem m.V. = 2.

In reduziertem Hämoglobin unter Wasserstoffatmosphäre erzeugte Nitrosobenzol im m.V. = 2 oder 4 einen äußerst schwachen M.S., der sich auch nach 24 Stunden nicht verstärkt hatte. Daneben enthielt die Flüssigkeit einen leichten Bodensatz. Nach Schütteln mit Luft traten sofort die O.S. hervor, worauf im Laufe der nächsten Stunden der M.S. unter Braunrottönung der Flüssigkeit allmählich deutlicher, außerdem auch wieder Reduktion bemerkbar wurde.

Es liegen also bei Nitrosobenzol ziemlich verwickelte Verhältnisse vor, deren Klärung im einzelnen nicht unternommen wurde. Vermutlich deckt sich ein Teil der Vorgänge prinzipiell mit denen, wie sie am Phenylhydroxylamin genauer studiert wurden (vgl. folgende Mitteilung).

Zusammenfassung.

1. Hydrochinon, Aminophenol und Hydrazobenzol werden bei Gegenwart des katalytisch wirkenden Blutfarbstoffs durch Luftsauerstoff rasch oxydiert.

2. Die entstehenden Oxydationsprodukte des Hydrochinons und Aminophenols wirken für sich intensiv methämoglobinbildend, besonders auch auf reduziertes Hämoglobin, die des Hydrazobenzols nicht.

3. Die Methämoglobinbildung durch Hydrazobenzol erfolgt durch Aktivierung des Luftsauerstoffs bei der Oxydation des Giftes durch diesen; auch bei der Wirkung des Hydrochinons und Aminophenols ist eine solche vermutlich beteiligt, wenn auch nicht als einziger Faktor.

4. Nitrosobenzol wandelt Oxyhämoglobin gleichzeitig zum Teil in Methämoglobin, zum Teil in reduziertes Hämoglobin um.

XI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

33. Studien über Methämoglobinbildung.

V. Mitteilung: Phenylhydroxylamin[1]).

Von

W. Heubner, Rolf Meier und H. Rhode.

(Eingegangen am 11. VII. 1923).

I.

Die in der II. Mitteilung[2]) erwähnten Befunde über das Verhalten des β-Phenylhydroxylamins gegenüber Methämoglobin hatte eine auffallende Besonderheit dieses Methämoglobinbildners gezeigt, deren Aufklärung eine eigene Untersuchung erforderte. Wie an der charakteristischen Farbänderung makroskopisch und spektroskopisch leicht zu erkennen war, wurde fertiges Methämoglobin glatt zu Hämoglobin reduziert. Übrigens war diese Erscheinung bereits Lewin[3]) aufgefallen. Da die Substanz aber nach den Untersuchungen von Lipschitz[4]) und Ph. Ellinger[5]) als eines der stärksten, interessantesten und wichtigsten methämoglobinbildenden Gifte anzusehen ist, mußte versucht werden, die beiden Reaktionen (Bildung und Reduktion des Methämoglobins) quantitativ genauer abzugrenzen. Alle Versuche wurden mit frisch bereiteten, schneeweißen, schön krystallisierten Präparaten angestellt, die wir der oft erprobten Hilfsbereitschaft des Göttinger Chemischen Institutes[6]) verdankten.

---

1) Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt, der hierdurch öffentlich Dank gesagt sei.

2) Heubner und Rhode, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 100, S. 117.

3) Ebenda 1895, Bd. 35.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1920, Bd. 109, S. 189.

5) Ebenda 1920, Bd. 111, S. 86.

6) Den Herren Proff. Windaus und Borsche, Dr. Klänhardt und Ritter sei für ihre Hilfe herzlich gedankt.

In dem Versuch der Tabelle 1 wurde zu je 10 ccm 1 %iger Blutlösung eine frische, gesättigte Lösung von Phenylhydroxylamin in steigenden Mengen zugesetzt.

Tabelle 1.

Tropfen der zugesetzten gesättigten Lösung von Phenylhydroxylamin	Farbe und Absorptionsstreifen der Blutlösung nach Zusatz von Phenylhydroxylamin		
1	M.S. sofort deutlich	M.S. noch nach Stunden deutlich.	—
2		M.S. nach 10 Minuten schwach.	Nach mehreren Stunden erneut Wiederkehr des M.S., mit steigenden Dosen zunehmend langsamer.
3		M.S. nach 8 Minuten sehr schwach.	
4		M.S. sehr bald verschwunden (statt dessen H.S. und violette Farbe).	
5			
6			
7			
8			Auch nach 24 Stunden ist Reduktion beständig und kein neuer M.S. aufgetreten.
10			
15			

Tabelle 2 gibt einen gleichen Versuch wieder, in dem jedoch eine 4fach verdünntere Lösung des Phenylhydroxylamins verwandt wurde.

Tabelle 2.

Tropfenzahl ¼ gesättigte Lösung von Phenylhydroxylamin	Farbe und Methämoglobinstreifen nach 20 Sekunden	3 Minuten	½ Stunde und 3 Stunden	24 Stunden
1	θ	rot.	rotbraun, M.S. deutlich.	rotgelb, M.S. deutlich.
2		Spur M.S.		
3				
4	Spur M.S.	M.S. schwach, dunkelrot.		
5				
6			zunehmend violett.	
7				
8	M.S. schwach, dunkelrot.	zunehmend violett, M.S. abnehmend.		rotviolett, M.S. schwach.
9			violett, M.S. fehlt.	
10	M.S. deutlich.			

Ein Parallelversuch im Dunkeln hatte genau das gleiche Ergebnis mit alleiniger Ausnahme des Befundes bei den höheren Konzentrationen

(von 8—10 Tropfen) nach 24 Stunden: die Farbe war rein violett geblieben und dementsprechend fehlte der Methämoglobinstreifen völlig.

Die Versuche lehren also folgendes: kleine Dosen des Giftes bewirken eine Bildung von Methämoglobin, das lange Zeit unverändert bestehen bleibt; große Dosen führen nach kurzdauerndem Auftreten von Methämoglobin zur Bildung von reduziertem Hämoglobin, das ebenfalls bestehen bleibt; zwischen beiden liegen mittlere Dosen, die — wenigstens im Lichte — nach primärer Methämoglobinbildung und darauf folgender Reduktion später eine nochmalige sekundäre Methämoglobinbildung herbeiführen.

Eine schärfere zahlenmäßige Eingrenzung wurde in der früher geschilderten Weise versucht, daß eine Lösung gewaschener Rinderblutkörperchen im gleichen Volumen Wasser als eine 0,009 molare Oxyhämoglobinlösung angesehen und mit entsprechenden Mengen von Phenylhydroxylaminlösung versetzt wurde (vgl. Tabelle 3 und 4).

Tabelle 3.

Optischer Befund in Blut-Phenylhydroxylamin-Gemischen.
Lösung des Giftes 0,03 %; Lösung der Blutkörperchen 4 %.

Nach Stunden	m.V. = 0,25			m.V. = 0,5			m.V. = 1			m.V. = 2		
	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.	O.S.	H.S.	M.S.
1/4	+	—	+	+	—	+	(+)	—	++	?	—	++
1/2	+	—	+	+	—	+	?	?	++	?	—	++
1	+	—	+	+	?	+	?	?	++	—	(+)	++
2	+	—	+	(+)	(+)	+	?	?	++	—	(+)	++
4	+	?	+	(+)	(+)	+	?	?	++	?	+	+
24	(+)	(+)	+	(+)	+	+	(+)	(+)	+	(+)	+	(+)

Die sehr ausgesprochene Methämoglobinbildung, die sogar bei dem m.V. = 0,25 noch verzeichnet ist, war bereits nach wenigen Augenblicken deutlich zu bemerken. Eine sehr intensive, so gut wie maximale und dabei stundenlang beständige Methämoglobinbildung erzeugte das m.V. 1, während sich das reine Hämoglobinspektrum — wenigstens eine beschränkte Zeitlang — nach Zugabe der 5fachen Menge einstellte.

In den Mischungen von Blut- und Giftlösung, die miteinander in Reaktion getreten waren, setzte sich — besonders bei höheren Giftkonzentrationen — nach einiger Zeit ein mikrokrystallinischer Niederschlag ab, der gesammelt und umkrystallisiert werden konnte, und dann den Schmelzpunkt 36—36,5°, also den des Azoxybenzols zeigte. In älteren Lösungen von reinem Phenylhydroxylamin war dies — wie bekannt — natürlich auch der Fall.

Tabelle 4.

Optischer Befund in Blut- und Phenylhydroxylamin-Gemischen.
Lösung des Giftes 0,048 %; Lösung der Blutkörperchen 50 %.

Zeit nach	m.V. = 1				m.V. = 5			
	Farbe	O.S.	H.S.	M.S.	Farbe	O.S.	H.S.	M.S.
2 Minuten	braunrot	+	—	+	rotbraun	(+)	—	++
4 »	»	(+)	—	++	»	?	?	++
8 »	»	?	?	++	zunehmend kirschrot	?	(+)	+
10 »	»	?	?	++		—	+	(+)
15 »	»	?	?	++		?	+	(+)
20 »	»	?	?	++		?	++	?
30 »	»	?	?	++	kirschrot	?	++	—
45 »	»	?	?	++	»	?	++	?
60 »	»	?	?	++	zunehmend brauner Farbton	?	++	(+)
2 Stunden	»	?	?	++		?	++	(+)
4 »	»	?	?	++		?	+	(+)
24 »	bläulicher Einschlag	(+)	+	+		?	+	+

Es war von Interesse, die Veränderungen, die das Gift an fertig vorgebildetem Methämoglobin hervorrief, ebenfalls etwas quantitativ abzustufen. Dazu diente eine Lösung, die durch Einwirkung von Ferricyanid und folgende Dialyse gewonnen war; sie wurde einmal rein, ein zweites Mal im Gemisch mit etwa dem gleichen Volumen des unbehandelten Ausgangsblutes (natürlich in gleicher Verdünnung) angewandt. Die eingetretenen Veränderungen waren nach 3 Minuten und nach 12 Stunden etwa die gleichen (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5.

Zugesetzte Tropfenzahl 1/4 gesättigter Lösung von Phenylhydroxylamin	Farbe und Methämoglobinstreifen	
	in der reinen Methämoglobinlösung	in dem Methämoglobin-Oxyhämoglobingemisch
0	braun, M.S. stark	rotbraun, M.S. schwach
1	» » »	» » »
2	» » schwächer	» » stärker
3	braunviolett, » schwach	» » deutlich
4	violett, » fehlt	violett, » fehlt

Wurden Blutmischungen mit solchem (mittlerem) Gehalt an Phenylhydroxylamin versetzt, daß nach der Reduktion eine zweite Methämoglobinbildung eintrat, so ließ sich bei ruhigem Stehen des Reagenzglases beobachten, daß diese sekundäre Veränderung von oben nach unten fortschritt: die untere Schicht der Flüssigkeit konnte noch rein violett aussehen, wenn oben bereits bräunliche Töne auftraten, was

natürlich auch in den Spektralstreifen zum Ausdruck kam; dementsprechend konnte in Parallelproben diese sekundäre Umwandlung vollkommen hintangehalten werden, wenn sie in Hahngefäße gefüllt und von der Luft abgeschlossen wurden.

Der Erwähnung wert sind vielleicht auch folgende Beobachtungen, wenn sie auch mangels quantitativer Abmessungen keine sehr weitgehenden Schlüsse erlauben: Eine mit Phenylhydroxylamin versetzte, rein violette Blutprobe wurde 24 Stunden gegen eine gleichkonzentrierte frische Blutlösung dialysiert; darauf war außen keine Veränderung der normalen Oxyhämoglobinfarbe festzustellen, während im Dialysator deutlich Methämoglobin aufgetreten war. Eine ähnliche violette Probe wurde ebenso gegen eine (durch Ferricyanid und Dialyse gewonnene) Methämoglobinlösung dialysiert; nach wenigen Stunden war außen nur reduziertes Hämoglobin, im Dialysator dagegen deutlich Methämoglobin festzustellen.

Nach den aufgeführten und manchen ähnlichen Versuchen konnte kein Zweifel bestehen, daß die am meisten charakteristische Wirkung des Phenylhydroxylamins bei der Reaktion mit Blutfarbstoff die Reduktion des Methämoglobins zum sauerstoffreien Hämoglobin ist. Daß es außerdem sehr rasch und intensiv Methämoglobin bildet, ehe es reduziert, blieb der Erklärung bedürftig, ebenso wie die Fähigkeit zu einer zweiten Methämoglobinbildung, nachdem es reduziert hat. Zunächst war leicht festzustellen, daß die erste Methämoglobinbildung an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden war, genau so wie es eben für die zweite Methämoglobinbildung erwähnt wurde.

Wurde reduzierte Blutlösung mit einer frisch hergestellten, kurz mit Wasserstoff behandelten, annähernd gesättigten Lösung von Phenylhydroxylamin vermischt, so änderte sich die Farbe des Blutes nicht. Erst bei Luftzutritt kam es zur Bildung von Methämoglobin. Die verwendeten, mit Wasserstoff behandelten Lösungen wurden zur Kontrolle stets auch mit Oxyhämoglobin geprüft und zeigten immer unveränderte Wirksamkeit. Dies Verhalten steht in striktem Gegensatz zu dem des Hydroxylamins, dessen augenblickliche Wirkung auf reduziertes Blut in Bestätigung der Angaben von Letsche[1]) und Heubner[2]) nochmals festgestellt wurde.

Bei der Untersuchung des Phenylhydroxylamins am reduzierten Blut ist in ganz besonderem Grade die Anwendung ganz reiner, also frisch aufgelöster Substanz notwendig, wenn man irrige Ergebnisse vermeiden will. Z. B. sahen wir einmal bei Verwendung einer Lösung, die sich eben ge-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 76, S. 412.

2) a. a. O., 1913, S. 262.

trübt hatte und die darauf 10 Minuten mit Wasserstoff behandelt worden war, eine Spur Methämoglobin auftreten. Vermutlich wird dies durch Wasserstoffsuperoxyd verursacht, das sich nach Bamberger[1]) bei der freiwilligen Oxydation wässeriger Lösungen von Phenylhydroxylamin bildet.

Man kann nach unseren vielfach gesicherten Erfahrungen die methämoglobinbildenden Gifte in zwei scharf geschiedene Gruppen teilen, je nachdem ob sie mit reduziertem Hämoglobin reagieren oder nicht; zur ersten Gruppe gehören Ferricyanid, Chinon, Nitrit, Hydroxylamin, zur zweiten Hydrochinon, Aminophenol, Hydrazobenzol, Phenylhydroxylamin. (Eine Zwischenstufe nehmen Substanzen ein, die einen Teil ihrer Gesamtwirkung am reduzierten Blutfarbstoff ausüben, z. B. Nitrosobenzol, Nitrophenylhydroxylamin u. dgl.).

In der genannten Gruppe von Substanzen fällt das Phenylhydroxylamin jedoch nach einer Richtung hin aus der Reihe: während die übrigen nach längerer Berührung mit dem reduzierten Hämoglobin dann bei Zutritt von Luftsauerstoff die Reaktion in gleicher Weise einleiten, als ob sie primär mit Oxyhämoglobin zusammengebracht worden wären, ist dies bei Phenylhydroxylamin nicht der Fall; wir beobachteten regelmäßig nach etwa 1tägigem Stehen der Mischung unter Wasserstoff, daß darauf beim Schütteln mit Luft die Farbe wenig geändert wurde: die Lösung blieb bläulich rot, das Spektrum wies einen etwas verwaschenen Streifen in der Gegend des Hämoglobinstreifens auf und erst nach längerer Zeit war eine geringfügige Methämoglobinbildung zu bemerken. Was diesem merkwürdigen Verhalten zugrunde liegt, konnte noch nicht aufgeklärt werden.

Folgender Versuch in dieser Richtung sei kurz geschildert: 20 ccm Blutlösung (50 % Blutkörperchen) und 100 ccm Phenylhydroxylaminlösung von 0,0485 % wurden in besonderen Gefäßen mit Wasserstoff behandelt, bis die Oxyhämoglobinstreifen verschwunden waren, darauf unter Wasserstoffatmosphäre vereinigt, ohne daß eine Farbänderung eintrat. $2\frac{1}{2}$ Stunden später wurde aus einer Gasbürette 0,5 ccm reiner Sauerstoff (aus einer Bombe) zugegeben und kräftig geschüttelt; wiederum 40 Minuten später nochmals 1,5 ccm und in weiteren Zwischenräumen von 20 und 15 Minuten noch 5 und 20 ccm, also im Ganzen 27 ccm Sauerstoff bis zu $3\frac{3}{4}$ Stunden nach der Mischung. In der Blutfarbe war nur eine geringe Veränderung zu bemerken: anfangs hellte sich der Hämoglobinstreifen in der Mitte ein wenig auf, später trat ein schwacher Methämoglobinstreifen dazu, der sich auch im Laufe weiterer 12 Stunden nicht verstärkte. Die Messung des Gasvolumens war durch Schaumbildung etwas erschwert, schien aber eine Verminderung des zugegebenen Sauerstoffvolumens um etwa $1\frac{1}{2}$ ccm anzuzeigen.

II.

Zur weiteren Aufklärung der Reaktion zwischen Blutfarbstoff und Phenylhydroxylamin wurden gasometrische Versuche angestellt, die vor allem den Gasaustausch in der ersten, zur raschen und aus-

1) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1900, Bd. 33, S. 113.

giebigen Methämoglobinbildung führenden Phase festlegen sollten. Zunächst wurde wieder an Barcroftmanometern gearbeitet, was sich ziemlich schwierig gestaltete, weil zwischen Auflösung des Phenylhydroxylamins und Abschluß der Mischungen von der Außenluft nur eine kurze Zeitspanne liegen durfte; erst nach guter Einübung gelang es, sämtliche Gefäße hinreichend rasch zu füllen und zu montieren, daß bis zum Beginn des Versuchs der Rest der gebrauchten Giftlösung völlig klar und farblos geblieben war.

Die Lösung des Giftes wurde in der Weise vorgenommen, daß eine konzentrierte alkoholische Lösung unter lebhaftem Schütteln in einen Überschuß von Wasser getropft wurde; die Endkonzentration war 0,0485%ig oder 4,5 millimolar. Als 9 millimolare Oxyhämoglobinlösung wurde 50%ige, luftgesättigte Lösung gewaschener Rindsblutkörperchen angesehen.

Zur Verfügung standen fünf Barcroftmanometer mit Siebeck-Gefäßen. Der folgende (beste) Versuch wurde in zwei Parallelproben mit dem molekularen Verhältnis von etwa 1 und 5 neben gleichen Konzentrationen reiner Giftlösung und einem Thermobarometer angesetzt und etwa 2 Stunden beobachtet, darauf aber mit der gleichen Blutlösung noch eine Doppelbestimmung des Oxyhämoglobinsauerstoffes mit Hilfe von gesättigter Ferricyanidlösung angeschlossen, die 5 Stunden nach der letzten Ablesung der ersten Serie beendet war. Die Ergebnisse finden sich auf den Tabellen 6a—c.

Tabelle 6a.

Manometerablesungen. Anfangs p = 739 mm; t = 15°.
Bl. = ccm Blutlösung 0,009 molar; Ph. = ccm Phenylhydroxylaminlösung 0,0045 molar.

Gefäßnummer		1	2	5	4	3
Volumen in ccm		66,87	70,74	62,82	62,77	62,11
Füllung in ccm		1 Bl, 2 Ph, 8 H_2O	2 Ph, 9 H_2O	1 Bl, 10 Ph	10 Ph, 1 H_2O	11 H_2O
Einstellung der Manometerschenkel		links 14,50 rechts	links 13,40 rechts	links 13,70 rechts	links 14,00 rechts	links 13,72 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung	0	14,59	13,52	13,79	14,09	13,70
	15	14,50	11,90	8,90	11,80	12,85
	30	14,25	11,50	7,65	11,18	12,40
	45	14,05	11,20	7,44	10,50	12,40
	70	13,92	10,80	7,20	9,95	12,10
	115	13,20	9,94	6,40	9,70	11,40
	130	12,90	9,40	6,12	8,50	11,00

Tabelle 6b.

Manometerablesungen des Nebenversuchs. p = 739 mm; t = 10°.
Bl = ccm Blutlösung 0,009 molar; F = ccm heißgesättigte Ferricyanidlösung.

Gefäßnummer		1	2	3
Volumen in ccm		66,87	70,74	62,11
Füllung in ccm		$1 Bl + 1 F + 10 H_2O$	$1 Bl + 1 F + 10 H_2O$	$1 F + 11 H_2O$
Einstellung der Manometerschenkel		links 10,20 rechts	links 10,10 rechts	links 10,12 rechts
Minuten nach Temperaturausgleich und Mischung	0	10,30	10,18	10,13
	15	12,73	12,32	9,28
	30	12,36	11,95	8,88
	45	12,19	11,70	8,58
	60	11,74	11,35	8,26

Tabelle 6c.

Volumenänderungen aus Tabelle 6a und 6b berechnet (ccm, 760 mm Hg, 0°).
Ph = Mole Phenylhydroxylamin auf ein Mol Blutfarbstoff.

Minuten nach der Mischung	Bl + 0,88 Ph	0,88 Ph	Bl + 4,4 Ph	4,4 Ph	Bl + F	Bl + F
30	+ 0,07	— 0,06	— 0,30	— 0,10	—	—
70	+ 0,07	— 0,08	— 0,32	— 0,16	+ 0,23	+ 0,23
130	+ 0,07	— 0,10	— 0,32	— 0,25	—	—

Während also in der reinen Lösung von Phenylhydroxylamin ein Sauerstoffverbrauch aus dem Gasraum erfolgt, der der bekannten Oxydationsfähigkeit der Substanz entspricht, findet man bei der Mischung mit wenig Blut diesen Verbrauch gesteigert oder wenigstens beschleunigt, bei der Mischung mit relativ mehr Blut dagegen eine Abgabe von Gas. Außerdem zeigt sich ein Fortschreiten des Sauerstoffverbrauchs in den blutfreien Proben, eine rasche Beendigung der Reaktion und Stillstand — wenigstens während der Beobachtungszeit von 2 Stunden — bei Gegenwart des Blutfarbstoffs. Da in beiden bluthaltigen Proben das Oxyhämoglobin spektroskopisch nahezu verschwand, scheint es zweckmäßig, den Sauerstoff des primär vorhandenen Oxyhämoglobins dem Sauerstoff des Gasraums hinzuzurechnen und daraus den eigentlichen Sauerstoffverbrauch in den verschiedenen Proben zu ermitteln. Dies ist in den Zahlen der Tabelle 6d geschehen, die außerdem die optischen Befunde in den gleichzeitig neben den Barcroftmanometern angesetzten, völlig gleichen Reagenzglasversuchen wiedergibt.

Tabelle 6d.

Minuten nach der Mischung	0,009 Millimole Phenylhydroxylamin						0,045 Millimole Phenylhydroxylamin					
	ohne Blut	mit Blut					ohne Blut	mit Blut				
	Millimole Sauerstoffverbrauch		Farbe	O. S.	H. S.	M. S.	Millimole Sauerstoffverbrauch		Farbe	O. S.	H. S.	M. S.
30	0,003	0,007	rotbraun	(+)	(+)	++	0,005	0,024	blaurot	—	++	—
70	0,004	0,007	»	(+)	(+)	++	0,007	0,025	»	(+)	++	(+)
130	0,005	0,007	»	(+)	(+)	++	0,011	0,025	» (Spur bräunlich)	(+)	++	+

An den Zahlen der Tabelle 6d ist noch eine Korrektur anzubringen: In dem Versuch mit der geringeren Menge Phenylhydroxylamin ist in der Hauptsache Methämoglobin gebildet, in dem anderen reduziertes Hämoglobin. Dies bedeutet einen Unterschied der in der Lösung befindlichen Sauerstoffmenge, der nach den Ergebnissen der Ferricyanidversuche[1]) einem Viertel Mol Sauerstoff auf ein Mol Blutfarbstoff entsprechen muß. Setzt man dies ein, so würde an Stelle von 0,007 Millimol Sauerstoffverbrauch die Zahl von 0,004 bis 0,005 Millimol kommen. Somit hätte man folgendes Zahlenverhältnis für die bluthaltigen Mischungen:

auf 0,009 Millimole Phenylhydroxylamin
etwa 0,005 Millimole Sauerstoffverbrauch,

auf 0,045 Millimole Phenylhydroxylamin
etwa 0,025 Millimole Sauerstoffverbrauch.

Die beiden Zahlenpaare stehen mit einer für die Versuchsmethodik unerwarteten Schärfe im gleichen Verhältnis und lassen überdies deutlich genug erkennen, daß in der beobachteten Phase der Reaktion auf ein Molekül Phenylhydroxylamin ein Atom Sauerstoff verschwindet. Dies ist genau die gleiche Menge, die nach Bambergers[2]) Untersuchungen über die Oxydation neutraler wässeriger Phenylhydroxylaminlösungen an der Luft zu erwarten wäre, wenn kein Blutfarbstoff zugegen ist; er fand, daß unter »Aktivierung« des Luftsauerstoffs aus je zwei Molekülen Phenylhydroxylamin und je einem Molekül Sauerstoff und Wasser (im wesentlichen) je ein Molekül Azoxybenzol und

1) v. Reinbold, Zschr. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 85, S. 250. — Rolf Meier, III. Mitteilung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 100, S. 128.
2) Bericht der deutsch. chem. Ges. 1900, Bd. 33, S. 113.

Wasserstoffsuperoxyd entstehen, nachdem intermediär die Hälfte der vorhandenen Moleküle Phenylhydroxylamin in Nitrosobenzol verwandelt waren. Betrachtet man das in rein wässerigen Lösungen gebildete Wasserstoffsuperoxyd als Maß des »aktiven« Sauerstoffs, soweit er für die Oxydation des Blutfarbstoffs zur Verfügung steht, so kommt man zu einem halben Atom auf ein Molekül Phenylhydroxylamin, also gerade soviel als für ein Molekül Hämoglobin ausreicht. Dies erklärt ausgezeichnet die Tatsache, daß gerade bei dem m. V. = 1 die Methämoglobinbildung maximal ist.

Der Verlauf der gasometrischen Versuche läßt also keinen anderen Schluß zu, als daß die Oxydation des Phenylhydroxylamins — wie die des Hydrazobenzols[1]) — durch Blutfarbstoff sehr stark katalytisch beschleunigt wird und daß der durch die Oxydation »aktivierte« Sauerstoff auch den Blutfarbstoff angreift und Methämoglobin bildet. Der zuerst in die Oxydation eingehende Sauerstoff ist der primär im Oxyhämoglobin gebundene. Reicht dieser aus, um das gesamte vorhandene Phenylhydroxylamin soweit zu oxydieren, wie es der Stufe des Nitrosobenzols (oder einem äquimolekularen Gemisch von Azoxybenzol und Wasserstoffsuperoxyd) entspricht, so wird kein Sauerstoff aus dem Gasraum entnommen; beträgt er mehr, so wird sogar Sauerstoff in den Gasraum abgegeben, genau wie bei anderen Methämoglobinbildnern. Ist dagegen das Phenylhydroxylamin im Überschuß, so reduziert es auch das anfangs gebildete Methämoglobin und nimmt überdies noch Sauerstoff aus dem Gasraum auf.

Einen ganz analogen Reaktionsmechanismus, nur mit viel geringerer Reaktionsgeschwindigkeit, darf man für das Nitrosobenzol[2]) ableiten, bei dem ja ebenfalls die Methämoglobinbildung durch Reduktion des Blutfarbstoffs überdeckt wird, und zwar um so stärker, je höher die Konzentration des Giftes ist.

Die bei gewissen Konzentrationen des Phenylhydroxylamins zu beobachtende, die vollständige Reduktion ablösende, langsame und geringfügige sekundäre Methämoglobinbildung muß wohl in erster Linie dem bei der Reaktion gebildeten Wasserstoffsuperoxyd zugeschrieben werden, dessen Wirkung sich erst nach Verschwinden des Phenylhydroxylamins geltend machen kann.

III.

Als wünschenswert mußte es erscheinen, die Natur des Gases, das bei der Reaktion von Oxyhämoglobin mit kleinen Mengen Phenyl-

1) Vgl. vorige Mitteilung von Heubner und Meier S. 141 ff.

2) Vgl. Ebenda S. 146 f.

hydroxylamin entsteht, noch etwas sicherer festzulegen, wenn es auch nicht gerade wahrscheinlich war, daß ein anderes Gas als Sauerstoff entstünde — etwa Stickstoff — in Analogie zu der Reaktion des anorganischen Hydroxylamins[1]).

Der Versuch wurde in dem bereits früher[2]) erwähnten Zylindergefäß von 184,2 ccm Inhalt vorgenommen, das vorsichtig mit 30,0 ccm einer luftgesättigten 50%igen Blutkörperchen- und 60,0 ccm einer 0,0485%igen Phenylhydroxylaminlösung gefüllt wurde, so daß 94,2 ccm Luft von Atmosphärendruck (740 mm) und Zimmertemperatur (17,5°) übrig blieben. Nach mehrfachem Umschütteln wurde 35 Minuten später eine durch Quecksilber abgesperrte Gasbürette mit dem Zylindergefäß verbunden und (bei gleichem Druck und gleicher Temperatur) eine Volumenvermehrung um 2,1 ccm abgelesen.

Es ist bemerkenswert, wie gut diese bei der gewöhnlichen gasanalytischen Methodik gefundene Zahl mit der im Barcroftmanometer gefundenen übereinstimmt: unter sonst gleichen Bedingungen hatte der auf Tabelle 6a bis 6c verzeichnete Versuch bei Verwendung von 1 ccm Blutlösung 0,07 ccm Volumenvermehrung ergeben, also genau den 30. Teil von 2,1 ccm bei Verwendung von 30 ccm Blutlösung.

Von dem entstandenen Gasgemisch wurden 18,8 ccm in die Bürette gedrückt und in einer Hempelpipette mit alkalischer Pyrogallollösung geschüttelt; das Restvolumen betrug 14,6 ccm. Das Gas hatte also 22,4% Sauerstoff enthalten. — Eine zweite Probe von 17,2 ccm wurde 55 Minuten nach der ersten, also $1^1/_2$ Stunden nach der Mischung der Lösung entnommen; sie lieferte ein Restvolumen von 13,4 ccm, also einen Sauerstoffverlust von 22,1%. — Rechnet man den gefundenen Zuwachs von 2,1 ccm als reinen Sauerstoff, so gibt die Berechnung für das entstehende Gemisch mit Luft den Wert von 22,5. (Doch ist dabei der Sauerstoff der verwendeten Luft nicht besonders bestimmt, sondern willkürlich auf 20,8% geschätzt.)

Die Übereinstimmung der gefundenen und berechneten Werte ist groß genug, um die Tatsache zu sichern, daß das durch Phenylhydroxylamin aus Blutfarbstoff entbundene Gas wirklich Sauerstoff ist.

Der folgende Versuch sollte uns überzeugen, daß die Reaktion zwischen Oxyhämoglobin und Phenylhydroxylamin unverändert abläuft, auch wenn der gasförmige Luftsauerstoff ausgeschlossen ist: Unser Zylindergefäß wurde zunächst mit Paraffinöl angefüllt, das dann nacheinander durch 15 ccm Blutlösung (50% gewaschene Blutkörperchen) und 150 ccm frische Hydroxylaminlösung von 0,048% zum Teil verdrängt wurde; der Rest des Paraffinöls

1) Letsche, Zschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 76, S. 412.

2) Rolf Meier, III. Mitteilung. Dieses Archiv Bd. 100, S. 132.

wurde dann noch durch Quecksilber ersetzt. Beim Umschütteln des völlig luftfreien Gefäßes trat augenblicklich starke Methämoglobinbildung und darauf sehr rasch Reduktion ein, die nach $^1/_2$ Stunde maximal war und blieb; ganz im Anfang — noch während des Einfüllens — wurden im Paraffinöl einige feine Gasbläschen bemerkt. Eine 3 Stunden später entnommene Probe ließ nach 15 Stunden neben reduziertem auch Oxyhämoglobin und deutlich Methämoglobin erkennen, während in der abgeschlossenen Hauptmenge nur reines reduziertes Hämoglobin bestehen geblieben war.

IV.

Wir haben schließlich noch einige Versuche mit Meta-Nitrophenylhydroxylamin angestellt, weil Lipschitz (a. a. O.) vornehmlich der Entstehung dieses Produktes aus Dinitrobenzol nachgegangen ist. Ein Vergleich des nitrierten und nicht nitrierten Phenylhydroxylamins schien im Hinblick auf allgemeinere Schlußfolgerungen nicht wertlos. Das Präparat stammte wiederum aus dem chemischen Institut der Universität Göttingen.

Wir benutzten frischbereitete kaltgesättigte wässerige Lösungen der Substanz, die etwa 0,015 % enthalten. Bei der Mischung mit Blutfarbstofflösungen zeigte sich, daß die Wirkung nicht völlig mit der des Phenylhydroxylamins übereinstimmt. Zwar trat sofort reichlich Methämoglobin auf und zwar bis herab zu einem m. V. von 1 und weniger, doch blieben immer neben dem Methämoglobinstreifen zwei Streifen in der Gegend des Oxyhämoglobinspektrums sichtbar. Auch bei einem Überschuß des Nitrophenylhydroxylamins bis zum m. V. = 8 blieb ein Doppelstreifen im Gelbgrünen erhalten; allerdings änderte sich bei dieser Dosierung das Bild insofern, als nach einiger Zeit eine Verdunkelung zwischen den beiden Streifen auftrat und die rotbraune Farbe der Lösung einen bläulichen Einschlag bekam; unter keiner Versuchsbedingung aber verschwand der Methämoglobinstreifen ganz — znm Unterschied vom Phenylhydroxylamin. Die reduzierende Wirkung der Verbindung war offensichtlich viel geringer.

Aber auch die Wirkung auf reduzierten Blutfarbstoff wich von der der nicht nitrierten Verbindung ab: In zwei übereinstimmenden Versuchen mit frischer Lösung und dem m. V. = 1 zeigte sich trotz Luftabschluß nach 3—4 Stunden ein schwacher Methämoglobinstreifen, dem nach weiteren 1—2 Stunden eine Aufhellung in der Mitte des Hämoglobinstreifens folgte; im Laufe von 24 Stunden wurde der Hämoglobinstreifen immer schwächer, nach 72 Stunden war nur der Methämoglobinstreifen und ein Doppelstreifen im Rot erkennbar; dementsprechend wurde die ursprüngliche violette Farbe mehr und mehr braunrot. Zu denken wäre wohl an die Möglichkeit, daß der be-

obachtete Doppelstreifen im Gelben und Grünen gar nicht dem Oxyhämoglobin, sondern dem Stickoxydhämoglobin zuzuschreiben wäre.

Gesättigte Lösungen von m-Nitrophenylhydroxylamin, die längere Zeit an der Luft standen, setzten einen weißen flockigen Niederschlag ab, während die überstehende klare Flüssigkeit ihre Wirksamkeit gegenüber Blutfarbstoff fast verloren hatte. Der Niederschlag ließ sich aus wässerigem Alkohol umkrystallisieren und zeigte dann den Schmelzpunkt von 143,5—144,5°, der auf m-Dinitroazoxybenzol deuten könnte. Dann würde die Oxydation der Substanz — wie zu erwarten — prinzipiell auf der gleichen Bahn laufen, wie bei Phenylhydroxylamin.

Zusammenfassung.

1. Bei der Reaktion zwischen Oxyhämoglobin und β-Phenylhydroxylamin wird der am Blutfarbstoff haftende Sauerstoff außerordentlich rasch »aktiviert« und führt mit entsprechender Geschwindigkeit eine gleichzeitige Oxydation des Hämoglobins zum Methämoglobin und des Phenylhydroxylamins zu Azoxybenzol herbei.

2. Überschüssiges Phenylhydroxylamin reduziert sekundär das gebildete Methämoglobin zu Hämoglobin.

3. Ist der Überschuß an Phenylhydroxylamin nicht sehr groß, so kann auf die sekundäre Reduktion eine weitere, dritte Umwandlung folgen, insofern von neuem Methämoglobin auftritt, wenn auch stets in weit geringerem Ausmaß als bei der primären Reaktion. Vermutlich kommt dabei nach Verbrauch des Phenylhydroxylamins das in der Lösung angesammelte Wasserstoffsuperoxyd zur Geltung, daneben auch Azoxybenzol.

4. In Lösungen von reduziertem Hämoglobin wird durch Phenylhydroxylamin keine Farbänderung bewirkt, insonderheit kein Methämoglobin gebildet. Dennoch scheint irgendeine Reaktion zwischen den beiden Verbindungen einzutreten, weil sich das Gemisch bei Berührung mit der Luft anders verhält als Mischungen von Oxyhämoglobin und Phenylhydroxylamin.

5. m-Nitrophenylhydroxylamin reagiert prinzipiell wie Phenylhydroxylamin, doch wesentlich schwächer. Außerdem aber vermag es — wohl unter Vermittlung der Nitrogruppe — eine zweite Reaktion auszulösen, die erkennbar wird an reduziertem Hämoglobin, insofern dieses zum Teil in Methämoglobin und weiter in eine Substanz mit einem Doppelstreifen im Gelben und Grünen übergeht; ob dies reines Oxyhämoglobin oder reines Stickoxydhämoglobin oder ein Gemisch von beiden ist, blieb unentschieden.

XII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel.
(Direktor: Prof. R. Staehelin.)

Bestimmung des molekular gelösten Silbers und seines Ionisationsgrades in Gegenwart von kolloidem Silber bei einigen therapeutischen Silberpräparaten mit Angabe einer potentiometrischen Methode.

(Zugleich ein Beitrag zur Konstitution des Silbersalvarsans.)

Von
K. v. Neergaard.

(Mit 3 Abbildungen und 5 Kurven.)

(Eingegangen am 15. VII. 1923.)

Wollen wir theoretisch und praktisch die Behandlung mit Silberverbindungen fördern, so müssen wir in erster Linie die Eigenschaften eines Silberpräparates möglichst vollständig bestimmen können. In einer schon länger abgeschlossenen und demnächst erscheinenden Arbeit wurde versucht, vor allem die Gruppe der sogenannten Silbereiweißverbindungen vom Typus des Protargols ihrer Natur nach aufzuklären, und es konnte gezeigt werden, daß die meist noch vertretene Anschauung, daß es sich um chemisch an Eiweiß gebundenes, schwach dissoziertes, sogenanntes halb-maskiertes Silber handle, den Tatsachen nicht gerecht werden kann. Es handelt sich vielmehr um eine Mischung von kolloidem und molekular-gelöstem, relativ gut dissoziertem Silber, das zum größten Teil dialysierbar ist. Bei einer chemischen Silber-Eiweißverbindung wäre das nicht möglich, und die Hauptbedeutung des Eiweißes liegt in seiner Wirkung als Schutzkolloid. Damit ist die Vorbedingung für die Entstehung eines hochdispersen kolloiden Chlorsilbers im Organismus gegeben, auf dessen therapeutische Bedeutung hingewiesen wurde.

Über die quantitativen Verhältnisse von kolloidem und molekular gelöstem Silber, sowie seine Ionisation konnten nur aproximative Angaben auf Grund von Dialyse, Kataphorese, kolorimetrischem

Verhalten und Leitfähigkeit gemacht werden. Der Zweck der folgenden Zeilen soll nun die Angabe einer potentiometrischen Titrationsmethode sein, die in Gegenwart von kolloidem Silber und Emulsoiden die quantitative Bestimmung des molekulargelösten Silbers und seines Ionisationsgrades erlaubt. Es sollen sodann die Befunde bei einigen der meist gebrauchten Silberpräparate angeführt werden. Was die große Bedeutung des Ionisationsgrades, oder allgemeiner, der Menge der freien Ag-Ionen für die Wirkung anbetrifft, so sei hier nur an die klassische Arbeit von Krönig und Paul[1]) erinnert.

Dialyse, Ultrafiltration, Kataphorese können uns, wie gesagt, nur annähernden Aufschluß geben[2]). Ein Weg zu genauerer Bestimmung bot sich dagegen in der potentiometrischen Titration, die gleichzeitig eine quantitative Bestimmung des ionisierten Silbers und des molekulargelösten Silbers erlaubt, ohne daß irgendein Eingriff an der Lösung vorgenommen werden muß, der eine kolloide Zustandsänderung bewirken könnte. Noch in Verdünnungen, wo analytische Methoden gewöhnlich versagen, lassen sich genaue Bestimmungen durchführen. Um ein Beispiel der Leistungsfähigkeit der Methode zu nennen, sei erwähnt, daß auf dem gleichen Wege noch die Bestimmung von 1—2 mg Jod in Gegenwart von 1000 g NaCl möglich war[3]).

Die Methode ist eine ähnliche wie die jetzt in der Biologie hinlänglich bekannte elektrometrische Messung der Wasserstoffionen mit Gasketten und ihre Anwendung auf die Titration von Säuren und Laugen[4]). Die potentiometrische Titration ist zurückzuführen auf Behrend[5]), dann besonders in letzter Zeit von Erich Müller[6]) und

---

1) Krönig und Paul, Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. Ztschr. f. Hygiene 1897, Bd. 25, S. 1.

2) Neuerdings ist auch, wie wir nach Abschluß unserer Untersuchungen sahen, von Gutbier, Huber und Kuppinger (Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1922, Nr. 3, S. 748) die Bestimmung von molekular gelöstem Silber neben kolloidem auf chemischem Wege versucht worden. Die Methode erlaubt aber nicht die Bestimmung der Silberionenkonzentration und ist für das molekulare recht zeitraubend und kostspielig. Sie erlaubt auch nicht die Bestimmung von so geringen Konzentrationen wie die elektrometrische.

3) Fleißig (Schweiz. Apothekerzeitung 1922, Nr. 43, S. 60) hat auf der Schweiz. Naturf.-Vers. Bern 1922 im Anschluß an seine mit chemischer Methode vorgenommene Bestimmung von Jod im Kochsalz kurz über meine Untersuchungen berichtet.

4) Michaelis, Wasserstoffionenkonzentration und W. Mansfield Clark, The Determination of Hydrogen Ions, Baltimore 1920.

5) Behrend, Elektrometrische Analyse. Ztschr. f. phys. Chem. 1893, Bd. 11.

6) Erich Müller, Die elektrometrische Maßanalyse, Steinkopff, 1921.

auf seine Anregung von Liebich[1]) weiter ausgebaut worden. Zur gleichzeitigen Bestimmung echt gelöster Metallverbindungen neben ihren Kolloiden, besonders in Gegenwart organischer Substanzen, ist sie unseres Wissens bisher nicht benutzt.

I. Allgemeine Methodik.

Für potentiometrische Titrationen kommen vier Methoden in Frage:

1. kann man nach der du Bois-Reymondschen Kompensationsmethode das Potential nach jedem Zusatz der Maßflüssigkeit bestimmen und so die Potentialkurve aufnehmen. Der Wendepunkt der Kurve zeigt dann das Ende der Titration an. Diese Methode ist die ursprünglichste und exakteste, bedarf aber der komplizierteren Apparatur.

2. Nach Dutoit und v. Weiße[2]) kann man die Potentialkurve auch an einer polarisierten Indikatorelektrode aus Platin aufnehmen, wenn das betreffende Metall auf seine Ionen nicht konzentrationsrichtig anspricht. Durch einen sehr schwachen Hilfsstrom wird die Indikatorelektrode dauernd kathodisch polarisiert und so dauernd mit einer frischen, sehr dünnen Schicht des zu bestimmenden Metalls überzogen.

3. Ohne das Potential in relativem oder absolutem Maß fortlaufend zu bestimmen, kann man statt einer Normalelektrode eine Vergleichselektrode benutzen, die genau das gleiche Potential hat wie die Indikatorelektrode im Moment der Beendigung der Titration. Außer der sogenannten Umschlagselektrode braucht man dann nur einen Stromzeiger. Vor Beendigung der Titration wird zwischen den beiden Elektroden eine Potentialdifferenz bestehen, das Instrument also immer Strom anzeigen. Die Beendigung der Titration wird durch Stromlosigkeit angezeigt.

4. Als Vergleichselektrode wird irgendeine Normalelektrode benutzt, nach Methode 1 das Potential derselben gegen die Indikatorelektrode im Titrationsendpunkt bestimmt und nun eine, dem Umschlagspotential gleiche Spannung gegengeschaltet. Es braucht dann auch wieder nur bis zur Stromlosigkeit titriert werden.

Nur Methode 1 erlaubt uns neben dem Titrationsendpunkt auch die Metallionenkonzentration in der zu titrierenden Lösung vor der Titration und in jeder einzelnen Phase derselben zu bestimmen, was für unsere Zwecke besonders wichtig ist. Es wurde daher dieser Weg benutzt.

Es sei hier noch eine andere Möglichkeit erwähnt, welche die Bestimmung des echt gelösten Silbers neben kolloidem erlaubt. Das ist die Leitfähigkeitstitration, wie sie von Dutoit besonders für die Weinanalyse ausgebaut wurde, wo auch die Eigenfarbe der Lösung die gewöhnlichen Indikatorenmethoden verhindert. Mißt man fortlaufend nach jedem Zusatz der Maßflüssigkeit die Leitfähigkeit, also in unserem Fall einer Silberlösung nach Zusatz von KCl, so nimmt sie anfangs fast linear langsam zu, biegt

---

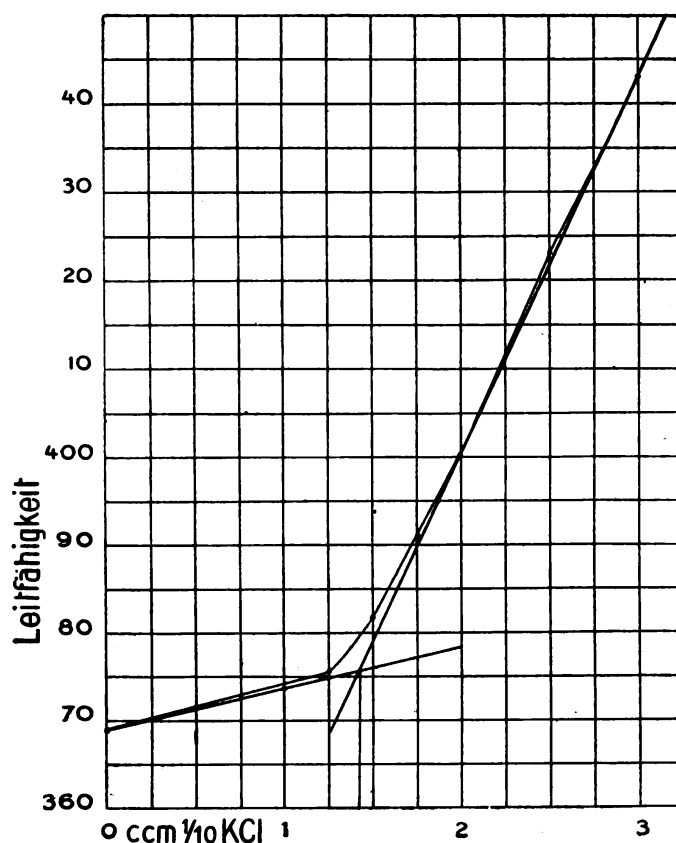
1) Liebich, Dissertation. Dresden 1920.

2) Paul Dutoit et G. v. Weiße, Volumetrie physico-chimique. III. Précipitations suivies par les differences de potential. Journ. de Chimie Physique 1911, t. 9, p. 578. IV. Dosages du cuivre et de l'argent. Ebenda p. 608. V. Dosage et séparation des Halogénures. Ebenda p. 630.

dann allmählich um, und nimmt nun bei gleichem Zusatz von KCl wiederum fast linear, aber viel rascher zu. Trägt man die Werte in ein Koordinatensystem ein (Ordinate = Leitfähigkeit, Abszisse = ccm Maßflüssigkeit), und legt an die fast gradlinigen Schenkel die Tangenten, so bezeichnet die Senkrechte durch den Tangentenschnittpunkt auf der Abszisse den Endpunkt der Titration. Es ist fast immer die Anlegung von Tangenten nötig, weil bei geringeren Konzentrationen die Umbiegung in den steilen Schenkel zu allmählich erfolgt.

Diese Titrationsmethode beruht auf dem verschiedenen Produkt der Wanderungsgeschwindigkeit von Anion und Kation vor und nach dem Endpunkt der Titration.

Für den vorliegenden Zweck erreicht diese Methode nicht die Genauigkeit der potentiometrischen. Sie erlaubt auch nicht die Bestimmung der aktuellen Silberionenkonzentration, deren Bestimmung gerade bei der Beurteilung therapeutischer Silberpräparate besonders wichtig ist. Diese Methode wurde daher nur vereinzelt bei unseren Bestimmungen benutzt. Kurve 1 gibt ein Beispiel einer solchen Kurve.



Kurve 1. Leitfähigkeitstitration von molekular gelöstem Silber in Gegenwart von kolloidem Silber und von hydrophilen Kolloiden. Ordinate: willkürliches Maß der Leitfähigkeit, d. h. mm der Meßbrücke bei 200 Ohm Vergleichswiderstand und Tauchelektrode (Kapazität 0,172). Abszisse: ccm zugesetzter $^1/_{10}$ KCl.

Wir haben also bei der von uns benutzten erstgenannten elektrometrischen Methode fortlaufend elektromotorische Kräfte zu messen, und zwar die von Konzentrationsketten. Die Formel von Nernst lautet in ihrer einfachsten Form für unseren Zweck und unter Nichtberücksichtigung der Diffusionspotentiale:

$$E = RT l_n \frac{c_1}{c_2}$$

wo c_1 und c_2 die Konzentrationen der stromerzeugenden Ionen bedeuten, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur. Setzt man die dekadischen Logarithmen ein und die Zahlenwerte der Konstanten, so ergibt sich für 18° daraus

$$E = 0{,}0577 \cdot \log \frac{c_1}{c_2} \text{ Volt.}$$

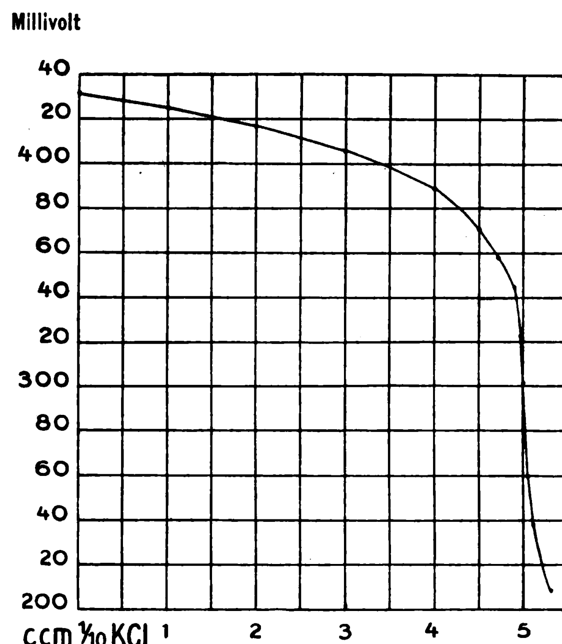
Verhält sich die Konzentration der Ionen $c_1 : c_2 = 10 : 1$, so ist demnach $\log c_1 : c_2 = 1$ und die elektromotorische Kraft für jede Zehnerpotenz daher $= 0{,}0577$ Volt. Haben wir nun eine Kette aus zwei Silberelektroden, von denen die eine in eine Silberlösung mit bekannter Konzentration an Silberionen taucht und die andere in eine Lösung unbekannter Konzentration, so können wir aus dem Potential dieser Kette die Konzentration der letztgenannten Lösung berechnen.

Praktisch ist es jedoch bequemer und genauer als Vergleichselektrode nicht eine Silberelektrode zu benutzen, sondern eine der gebräuchlichen Quecksilber-Kalomelelektroden. Wir bestimmen dann zuerst das Potential dieser Quecksilberelektrode gegen eine Silberelektrode in einer Silbernitratlösung von bekannter Konzentration und dann in einer zweiten Messung das Potential der unbekannten Lösung gegen die Quecksilberelektrode. Aus der Differenz beider Potentialwerte ergibt sich dann das Potential einer Silberkette der bekannten und unbekannten Konzentration. Den so erhaltenen Wert setzen wir in die obige Gleichung ein.

Wie verläuft nun das Potential bei fortschreitender Ausfällung der Silberionen in der zu untersuchenden Lösung bei Zusatz einer Maßflüssigkeit, etwa KCl? Wenn noch $^1/_{10}$ der ursprünglichen Silberionen vorhanden ist, so wird nach dem Dargelegten das Potential um 57 Millivolt gefallen sein. Setzen wir nun weiter KCl zu, so wird schon ein Zusatz von $^1/_{10}$ der zuerst zugesetzten Menge KCl genügen, um wieder einen Abfall von 57 Millivolt oder eine Verminderung der Ag-Ionen auf ein weiteres Zehntel, d. h. auf 1% der ursprünglichen Menge zu bewirken. Infolge der logarithmischen Abhängigkeit des Potentials von der Konzentration bewirkt im Anfang eine große Menge KCl nur einen geringen Potentialabfall, während gegen Ende der Titration schon sehr geringe Zusätze von KCl einen großen Potentialsprung zur Folge haben. Nach Überschreiten des Titrationsendpunktes wird dieser relative Potentialabfall wegen des reziproken Einflusses der dann eintretenden Dissoziationsrückdrängung durch die Anionen wieder geringer. Dort also, wo, auf die Einheit der Maßflüssigkeit berechnet, der größte Potentialabfall erfolgt, liegt das Ende der Titration. Der Quotient von

$$\frac{\text{Potentialabfall}}{\text{ccm Maßflüssigkeit}} = \text{Differenzenquotient,}$$

der die Tangente der Potentialkurve darstellt (für kleinste Abschnitte entsprechend der Differenzialquotient), zeigt uns durch seinen größten Wert die beendigte Titration an. Die graphische Darstellung (Kurve 2) des



Kurve 2. Beispiel einer potentiometrischen Titrationskurve ($AgNO_3$ n, 100 ccm titriert mit 1/10 KCl).

Tabelle 1.

Nr. 35a. Potentiometr. Titration.

Substanz: $AgNO_3$. Konzentration: 0,005 n. Menge: 100,0 ccm. Vgl. El.: KCl gesättigt. Verb.-Lösung: NO_3-Gemisch. Temperatur: 21°. Gerührt: 300 Touren. Titriert mit KCl 1/10. Verbrauch 5,015 ccm. Berechnet: 5,0. Vorhanden in % 100,3.

Zeit	Minuten	M. V.	Differenz M. V.	ccm	Differenz ccm	M. V. / ccm
$10^h 17'$	0	431,0		0,0		
			6,0		1,0	6,0
$10^h 20'$	3	425,0		1,0		
			8,0		1,0	8,0
$10^h 23'$	6	417,0		2,0		
			10,8		1,0	10,8
$10^h 26'$	9	406,2		3,0		
			16,7		1,0	16,7
$10^h 29'$	12	389,5		4,0		
			18,1		0,5	36,2
$10^h 32'$	15	371,4		4,5		
			12,4		0,2	62,0
$10^h 34'$	17	359,0		4,7		
			9,0		0,1	90,0
$10^h 37'$	20	350,0		4,8		
			15,0		0,1	150,0
$10^h 40'$	23	335,0		4,9		
			12,0		0,05	240,0
$10^h 43'$	26	323,0		4,95		
			20,7		0,05	414,0
$10^h 46'$	29	302,3		**5,0**		
			21,8		0,025	**972,0**
$10^h 49'$	32	280,5		**5,025**		
			20,5		0,025	820,0
$10^h 52'$	35	260,0		5,05		
			12,0		0,025	480,0
$10^h 55'$	38	248,0		5,075		
			8,5		0,025	340,0
$10^h 58'$	41	239,5		5,1		
			20,5		0,2	102,0
$11^h 01'$	44	209,0		5,3		

Potentialabfalles (Ordinate = Potential, Abszisse = ccm Maßflüssigkeit) gibt uns ein anschauliches Bild. Dort wo die Kurve am steilsten abfällt, ist der Endpunkt der Titration. Die rechnerische Bestimmung des Differenzenquotienten gibt uns aber praktisch einfacher und wesentlich genauer den Endpunkt an. Tabelle 1 zeigt den Verlauf und die Berechnung einer solchen Titration. Der größte Differenzenquotient ist 972 und der Endpunkt der Titration liegt daher zwischen 5,0 und 5,025. Der vorhergehende und nächstfolgende Differenzenquotient zeigt, daß das Titrationsende der zweiten Zahl näher liegt. Der Fehler der Titration beträgt daher weniger wie $\pm 0{,}2\,\%$.

II. Spezielle Methodik.

Die Apparatur wurde so eingerichtet, daß sie mit einfacher Umschaltung außer den elektrometrischen Messungen auch noch Leitfähigkeitsbestimmungen erlaubte. Es soll hier zunächst der Teil für die potentiometrischen Bestimmungen besprochen werden.

Denselben liegt die du Bois-Reymondsche Kompensationsmethodik zugrunde. Für diese werden in der Biologie meistens zwei gleiche Rheostaten von 1110 Ohm Widerstand mit Vorschaltung eines gewöhnlichen Schleifwiderstandes benutzt, um aus den gestöpselten Ohm ohne zeitraubende Umrechnung direkt die Volt ablesen zu können[1]). Abgesehen von den ganz beträchtlichen Kosten zweier genau abgeglichener Präzisionsstöpselrheostaten können nur ganze Millivolt gemessen werden, während die Bruchteile am Kapillarelektrometer geschätzt werden. Ferner müssen bei jeder Ablesung die gestöpselten Ohm addiert werden, was bei raschem Arbeiten und Konzentration der Aufmerksamkeit auf andere Vorgänge der Messung, wie das bei der potentiometrischen Messung der Fall ist, leicht zu Versehen Anlaß geben kann. Wegen des allgemeineren Interesses, das elektrometrische Messungen jetzt haben, sei kurz folgende Vereinfachung angegeben (Abb. 1).

Der Meßbrücke, die zweckmäßig durch einen Nebenschlußwiderstand auf einen runden Betrag, sagen wir von 10 Ohm genau abgeglichen ist[2]), wird ein Vorschaltwiderstand von genau dem halben Betrage vorgeschaltet. Außerdem wird in den Akkumulatorstromkreis noch ein Schleifwiderstand von etwa 10 Ohm zur groben Regulierung und ein kleiner Schleifwiderstand von etwa $^1/_2$ Ohm eingeschaltet. Der letztere besteht z. B. aus einem gerade ausgespannten Manganindraht von 1 mm Dicke und 50 cm Länge.

Dem Akkumulatorstrom wird der Strom des Normalelementes gegengeschaltet und dasselbe durch das Kapillarelektrometer mit dem Schleifkontakt der Meßbrücke verbunden.

Das Normalelement kann durch die zu messende Kette ersetzt werden. Der positive Pol derselben wird jedoch nicht wie der positive Pol des Normalelementes mit dem Ende des Vorschaltwiderstandes verbunden, sondern mit dem Endpunkt der Brücke.

---

1) Michaelis, Die H-Ionenkonzentration, 1. Aufl., 1914, Springer.

2) Der Widerstand des Nebenschlusses beträgt z. B. $N = \frac{1}{^1/_{10} - ^1/_{17}}$ = etwa 24 Ohm, wenn der Brückenwiderstand auf 10 Ohm gebracht werden soll und der Meßdraht 17 Ohm Widerstand hat.

Nehmen wir das Ziel voraus: Die Einstellung des Schleifkontaktes auf der Meßbrücke gibt uns direkt die elektromotorische Kraft der zu messenden Kette in Millivolt ohne weitere Umrechnung an.

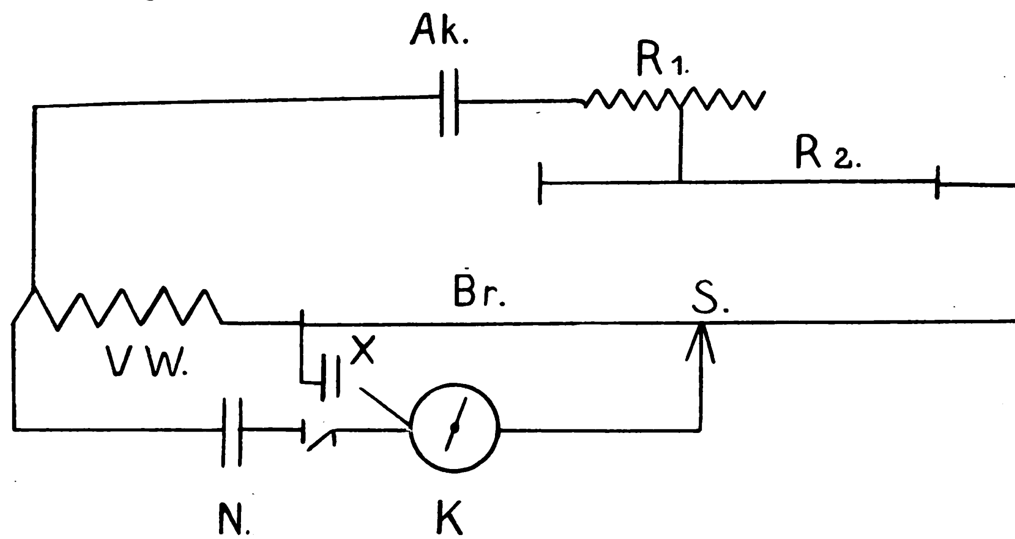


Abb. 1. *Ak* = Akkumulator von 2 Volt; *Br* = Meßbrücke; *VW* = Vorschaltwiderstand; R_1 = grober Schleifwiderstand von etwa 10 Ohm; R_2 = feiner Schleifwiderstand von etwa $^1/_2$ Ohm; *N* = Kadmium-Normalelement; *K* = Kapillarelektrometer; *S* = Schleifkontakt der Meßbrücke; *X* = die zu messende Kette.

Das wird erreicht, indem wir den Schleifkontakt der Meßbrücke unter Berücksichtigung des Temperaturkoeffizienten bei Benutzung eines Kadmium-Normalelementes z. B. auf 518 mm einstellen. Alsdann kompensieren wir mit R_1 und R_2. Ersetzen wir jetzt das Normalelement durch die zu messende Kette und kompensieren durch Verschiebung des Schleifkontaktes der Meßbrücke, so entsprechen die an der Meßbrücke abgelesenen Millimeter direkt den Millivolt der zu messenden Kette.

Bei dieser Schaltung und Kompensation entspricht dann 1 mm der Meßbrücke einem Potential von 1 Millivolt, wie sich aus den Beziehungen zwischen Potentialabfall und Widerstandsverhältnissen leicht erkennen läßt. Die elektromotorische Kraft der zu messenden Kette können wir daher ohne weiteres, und zwar mit der doppelten Ablesegenauigkeit wie bei der gewöhnlichen Brückenschaltung an der Brücke ablesen, wenn der Wert derselben zwischen 0 und 1 Volt liegt. Eine elektromotorische Kraft bis 1,5 Volt kann gemessen werden, indem die unbekannte Kette gleich wie das Normalelement eingeschaltet wird. Ändert sich die Spannung des Akkumulators, so kann durch R_2 die Feineinstellung immer rasch wieder hergestellt werden. Bei genügender Kapazität des Akkumulators [1]) ist eine

1) Es wurde ein Akomet-Akkumulator mit 45 Amp.-Std. Kapazität von der Akkumulatorenfabrik Oerlikon benutzt, der trotz seiner Kleinheit eine sehr große Kapazität hat, besonders für Dauerbeanspruchung konstruiert ist und den großen Vorteil für solche Laboratoriumszwecke besitzt, daß die Aufladung nur alle 6—12 Monate geschehen muß.

Nachregulierung nur selten nötig, wenn vor Beginn der Messung der Akkumulator wenigstens eine Viertelstunde eingeschaltet war und er so ein ungefähr stationäres Potential angenommen hat. Viel weniger wie 10 Ohm sollte die Meßbrücke nicht haben, weil sonst durch Erwärmung des Drahtes sich kleine Fehler bemerkbar machen könnten.

Der Vorschaltwiderstand VW ist wegen des geringen Temperaturkoeffizienten ein Manganinwiderstand. Seine Abgleichung hat in Verbindung mit der Meßbrücke nach den später zu besprechenden Gesichtspunkten zu erfolgen[1]).

Die Meßbrücke war mit einem Konstantan-Meßdraht 0,25 mm von Siemens & Halske versehen, der Schleifkontakt mit Noniusablesung und Mikrometerschraube. Die Länge des Meßdrahtes war zum Ausgleich der Verbindungswiderstände[2]) einige Millimeter kürzer als die Skala[3]).

Die Kadmiumsulfat-Normalelemente mit überschüssigen Krystallen wurden nach den von Jäger[4]) aufgestellten Normen, besonders was das Merkurosulfat betrifft, mit relativ großen Quecksilberelektroden (Durchmesser 2,5 cm) hergestellt. Ihr innerer Widerstand wurde zu 300 Ohm bestimmt. Ihre elektromotorische Kraft beträgt zwischen 0 und 40° 1,0183—0,0000406 (t—20) Volt. Sie wurden im physikalischen Institut Basel[5]) auf ± 0,04 Millivolt an die Standardinstrumente angeschlossen.

Als Nullpunktsinstrument wurde für gewöhnlich ein Kapillarelektrometer benutzt. Da die ursprüngliche Lippmannsche Form empfindlicher ist als die jetzt meist gebrauchte geschlossene Form, aber leicht verstaubt, wurde eine Modifikation des Lippmannschen benutzt. In ein Reagenzglas von 2 cm

---

1) Will man die Meßbrücke und den Vorschaltwiderstand nur für elektrometrische Messungen dieser Art benutzen, so kann man auf die Abrundung des Brückenwiderstandes auf einen runden Betrag verzichten. Der Vorschaltwiderstand wird dann einfach auf den halben Brückenwiderstand gebracht. Will man sich auch noch die Mühe der Herstellung eines Vorschaltwiderstandes ersparen, so kompensiert man mit Hilfe von R_1 und R_2 bei einer Einstellung des Normalelementes auf beispielsweise 926 mm bei 19°. Es ist dann bei der Kompensation der zu untersuchenden Kette nur mit 1,1 zu multiplizieren. Die Berechtigung dieser Erleichterung ergibt sich aus den Gesetzmäßigkeiten der Kompensation, und man kann sich leicht für verschiedene Temperaturgrade und ein bestimmtes Normalelement die Kompensationsstellung des Normalelementes tabellarisch aufstellen. Man gewinnt gleichzeitig gegenüber der gewöhnlichen Brückenschaltung fast das doppelte an Ablesegenauigkeit. Dieses dürfte die einfachste und gleichzeitig doch sehr bequeme und ausreichend genaue Anordnung zur Messung einer elektromotorischen Kraft sein.

2) Für die Justierung der Meßbrücke bin ich A. Rzewuski, Davos, zu Dank verpflichtet.

3) Vgl. Kohlrausch und Holborn, Das Leitvermögen der Elektrolyte 1916, Teubner, Luther und Drucker, Handbuch zur Ausführung Physiko-chemischer Messungen 1909, Akadem. Verlagsgesellsch., und Kohlrausch, Lehrbuch der praktischen Physik 1914, Teubner.

4) Jäger, Elektrische Meßtechnik.

5) Prof. Hagenbach bin ich für die Erlaubnis, die Instrumente in seinem Institut eichen zu dürfen, und Dr. Wehrli für die Unterstützung dabei dankbar.

Durchmesser und 10 cm Länge wurde am unteren Ende ein Platindraht eingeschmolzen. Durch einen schräg durchbohrten Kork wurde ein 30 cm langes Glasrohr von 4 mm Weite geführt und oberhalb des Korkes wieder ein Platinkontakt eingeschmolzen. Das richtige Ausziehen der Kapillare ist sehr wichtig und geschieht in zwei Etappen. Zuerst läßt man das Glasrohr in der Flamme durch Zusammenfallen etwas dickwandiger werden und zieht es dann bis zu einem Innenlumen von $^1/_2$—1 mm Durchmesser aus. Dann wird in einer ganz kleinen leuchtenden Flamme (Stichflamme eines Bunsenbrenners) die so erzielte Kapillare ein zweites Mal erwärmt und außerhalb der Flamme sehr dünn ausgezogen und auf etwa 2—3 cm gekürzt. Das verwendete Glasrohr muß vorher aufs peinlichste gereinigt (Kaliumbichromat-Schwefelsäure, destilliertes Wasser) und getrocknet sein. Die luftblasenfreie Füllung geschieht am besten nach Garten[1]), indem das weite Ende des Rohres mit einem dickwandigen Gummischlauch versehen und mit ganz reinem Quecksilber gefüllt wird. Durch Heben des Schlauches wird das Quecksilber in die Kapillare getrieben und, während ein feiner Strahl Quecksilber heraustritt, rasch umgekehrt und in die Schwefelsäure (etwa 30 Gewichtsprozent) getaucht. Die richtige Füllung der Kapillare in feuchtem Zustand gelingt meist nicht, wenn die Kapillare eng genug ist ($<$ 0,1 mm). In unserem Fall betrug der Durchmesser an der Stelle des Meniskus 95 μ und die Höhe der Quecksilbersäule 25 cm. Ein zu weites Rohr bewirkt Unempfindlichkeit, ein zu enges träge Reaktion. Zur Erzielung einer scharfen Abbildung wird ein Deckglas auf das Reagenzrohr gekittet. Auf einem Stück Blech mit einem zentralen Ausschnitt wird das Reagenzrohr mit zwei Klammern befestigt und das Blech wie ein Objektträger auf den Objekttisch eines schräg gestellten Mikroskopes gebracht. Die Ablesung erfolgte mit Zeiß Apochromat 16 mm und Meßokular 3. Eine Potentialdifferenz von 0,1 Millivolt ließ sich gut einstellen. Der innere Widerstand betrug etwa 6000 Ohm. Die beschriebene Form des Kapillarelektrometers kann man sich leicht selbst herstellen, und sie hat bei ihrer guten Empfindlichkeit gegenüber der ursprünglichen Lippmannschen Küvettenform den Vorteil, daß die Schwefelsäure nicht verstauben kann. Die Anwendung des Mikroskopes als Stativ und Ablesevorrichtung hat neben der Einfachheit den großen Vorteil der größeren Stabilität gegenüber den meist leicht gebauten gewöhnlichen Elektrometerstativen, was sich in viel geringeren Erschütterungen, genauerer Einstellung des Meniskus und daher genauerer Ablesung bemerkbar macht. Durch einen Morseschlüssel wird das Instrument, außer für den Augenblick der Messung, dauernd in sich geschlossen. Eine Kontrolle einer bestehenden Potentialdifferenz im Instrument ist in der Zwischenstellung zwischen den beiden Kontakten trotzdem möglich und das Arbeiten damit zuverlässiger und bequemer wie mit zwei Quecksilberkontakten.

Durch eine Wippe bestand die Möglichkeit statt des Kapillarelektrometers zu Kalibrierungszwecken oder besonders genauer Kompensation des Normalelementes ein Spiegelgalvanometer mit objektiver oder nach Belieben auch Fernrohrablesung einzuschalten. Auch zur Messung von Konzentrationsketten ist wiederholt die Verwendung des empfindlichen Galvanometers empfohlen worden, und es hat zweifellos den Vorteil ein-

1) Garten in Tigerstedts Handbuch der physiolog. Methodik.

facherer Bedienung. Für diesen Zweck ist jedoch das Kapillarelektrometer als halb elektrostatisches Instrument auch einem Spiegelgalvanometer bei weitem überlegen. Die inneren Widerstände in den zu messenden galvanischen Ketten sind aus Gründen, die wir noch besprechen werden, zweckmäßigerweise ganz außerordentlich groß und zählen nach vielen tausenden von Ohm. Das Kapillarelektrometer wird bei seinem eigenen großen inneren Widerstand nicht merkbar beeinflußt, während ein Drehspulgalvanometer unter den gleichen Bedingungen kaum oder gar nicht mehr reagiert, wenn es nicht einen abnorm hohen Spulenwiderstand hat. Verringern wir aber den inneren Widerstand der galvanischen Kette, dann ist die Gefahr beim Drehspulgalvanometer viel größer, daß durch Polarisation der Elektroden Fehler entstehen.

Die galvanische Kette erfordert noch einige besondere Einrichtungen. Es wurde schon erwähnt, daß als Vergleichselektrode eine Normalelektrode benutzt wurde, und zwar eine gesättigte KCl-Kalomelelektrode nach Michaelis. Die zu untersuchende Lösung befindet sich in einem Becherglas. Als Verbindungsflüssigkeit wurde wegen ihres geringen Diffusionspotentials eine Mischung von 85 molar $^0/_0$igem Kaliumnitrat, + 15 molar $^0/_0$igem Natriumnitrat verwendet, bei der das Produkt der Wanderungsgeschwindigkeit der Kationen und Aionen annähernd gleich und damit das Diffusionspotential so gering ist, daß es vernachlässigt werden kann (Bjerrum).

Es ist üblich, diese Verbindungsflüssigkeit in Agar-Gallerte in U-förmig gebogene Glasröhrchen zu füllen, oder ein Vermischen der Flüssigkeiten durch Fließpapierpfröpfe zu verhindern. Luther (mündliche Mitteilung) hegt jedoch Bedenken gegen die Berührung verschiedener Flüssigkeiten in organischen, porösen Medien, weil er die Entstehung von Potentialdifferenzen für möglich hält. Es wurden daher zur Verbindung U-Röhrchen mit einem Schwanzhahn versehen, dessen Längsbohrung verkittet wurde. Der Hahn wird nicht gefettet und die Enden des U-Rohres zu Kapillaren ausgezogen. Durch den Hahn wird das U-Rohr mit der Verbindungsflüssigkeit vollgesogen. Füllung und Reinigung sind viel bequemer wie bei den sonstigen Verbindungsröhrchen, eine Heberwirkung ist ausgeschlossen, da der Hahn während der Messung geschlossen bleibt, und die verschiedenen Flüssigkeiten stehen an ihren Grenzflächen in freier Berührung miteinander. Mit dem einen Schenkel taucht das Verbindungsstück in die Silberlösung, mit dem anderen in ein kleines Becherglas mit gesättigter KCl-Lösung, in das gleichzeitig die Normalelektrode eintaucht. Der ungefettete Hahn der Normalelektrode ist gleichfalls geschlossen, so daß eine Konzentrationsänderung oder Verunreinigung derselben auch nach längerem Gebrauch nicht zu fürchten ist. Es sind also zwei geschlossene Glashähne hintereinander in den Stromkreis geschaltet. Trotz des sehr großen Widerstandes genügt die Stromleitung des kapillaren Spaltraumes vollauf für das Kapillarelektrometer, und Vermischung der Flüssigkeit und Diffusionspotentiale sind auf ein Minimum reduziert.

In die Silberlösung taucht eine Elektrode aus chemisch reinem Silber[1]). Eine Berührung von Luft und Flüssigkeit ist am Silber zu vermeiden und dasselbe daher mit Schellack oder Picein in ein Glasrohr einzukitten. Will

1) Es wurde Feinsilber von Kahlbaum und der Usines de Degrossisage d'or, Genf, benutzt.

man an das Silber einen Kupferdraht löten, so ist ein Glühen des Teiles der Silberelektrode, der nachher in die Flüssigkeit taucht, zu vermeiden, da in der Glühhitze das Silber große Mengen Sauerstoff aufnimmt und dann hierdurch bedeutende Potentialfehler bewirkt werden können. Die Silberoberfläche ist vor jeder Untersuchung sorgfältig zu reinigen, am besten mechanisch mit feinstem Schmirgel oder Bimsteinpulver, allenfalls auch mit 1 $^0/_0$iger warmer KCN-Lösung und nachheriger gründlicher Spülung mit destilliertem Wasser. Ein Versilbern der Silberelektroden in Kalium-Silbercyanidlösung bringt nach unseren Erfahrungen keine Vorteile. Zur Kontrolle sind immer mehrere Silberelektroden nebeneinander zu verwenden, und die Herstellung richtig und gleichmäßig anzeigender Elektroden ist sehr wichtig bei diesen Untersuchungen. Allenfalls ist der Einfluß von O und CO_2 auszuschließen. Wenn man die absolute Größe der Ag-Ionenkonzentration bestimmen will, so ist unmittelbar vorher mit den gleichen Elektroden das Potential gegen eine Silberlösung bekannter Konzentration zu bestimmen. Die Einstellungszeit ist je nach der Lösung und Konzentration verschieden, in Lösungen mit sehr geringer Silberkonzentration, sofern dieselben gut definiert sind, meistens besser wie in konzentrierteren, was auf der Bildung dünner Oberflächenschichten von Silberoxyd oder ähnlichen, relativ schwer löslichen Verbindungen beruht.

Bei Bestimmungen der Ag-Ionenkonzentration genügen ruhende Elektroden; für die potentiometrische Titration ist sehr energisches und gleichmäßiges Rühren während der ganzen Titration von großem Vorteil und die Verwendung von mechanischen Rührelektroden entschieden vorzuziehen. Ein Glasrohr von etwa 8 mm Durchmesser und 50 cm Länge wird am einen Ende etwas flach gedrückt. Ein dreieckiges Silberblech wird an einer Spitze an einen dünnen Kupferdraht gelötet und dann mit Picein in den flachgedrückten Teil gekittet. Vom anderen Ende wird jetzt neben dem Kupferdraht etwas Watte in das Glasrohr geschoben und das Rohr darüber mit Picein abgeschlossen. Der abgeschnittene und aufgerollte Kupferdraht stellt die Verbindung mit einigen Tropfen Quecksilber über dem Picein her. Das Glasrohr wird in ein Rührstativ gespannt und von oben ein Kupferdraht in das Quecksilber gehängt. Trotz schnellster Rührung ist die Stromabnahme eine absolut sichere, ein Auswechseln der Elektrode leicht möglich und Erschütterungen des Kapillarelektrometers werden dadurch vermieden, daß Rührvorrichtung und Motor mit der zu messenden Kette auf einem Nebentisch stehen. Um das Volumen der zu untersuchenden Lösung nicht während der Titration wesentlich zu verändern, wurden für die Maßflüssigkeit Dutoitsche Mikrobüretten von 1 ccm mit Teilung in 100stel ccm benutzt mit sehr feiner kapillarer Spitze, so daß 1 ccm etwa 60—70 Tropfen ergab. Es konnte daher der Zusatz auf ein 50stel ccm genau erfolgen und relativ konzentrierte Lösungen benutzt werden. Die Untersuchungen wurden ferner in einem fast erschütterungsfreien Raum mit sehr geringen Temperaturschwankungen unter Ausschluß von Tageslicht vorgenommen. Alle Verbindungsdrähte müssen mit Kautschuk isoliert sein, die Kontaktstellen frisch geschmirgelt zur Vermeidung von Kontaktpotentialen.

Zur Methode der Kalibrierung der Brücke und des Vorschaltwiderstandes, die natürlich genau aufeinander abgeglichen sein müssen, seien

noch einige Bemerkungen gemacht. Das Nächstliegende ist die Kalibrierung mit einem abgeglichenen Stöpselrheostaten in Brückenschaltung, wie sie für Meßbrücken gewöhnlich angewandt wird. Durch den Vorschaltwiderstand kompliziert sich aber die Sache, und wir bekommen unter Umständen ein ganz falsches Bild über die Verteilung der Fehler. Da die Apparatur zur Kompensationsmessung von Potentialdifferenzen verwandt werden soll, ist es das Gegebene, sie auch mit bekannten Potentialdifferenzen in der Kompensationsschaltung zu eichen.

Einen Akkumulator schließen wir z. B. durch 2000 Ohm eines Präzisionsstöpselrheostaten. Greifen wir davon 1000 Ohm ab (Abb. 2), so

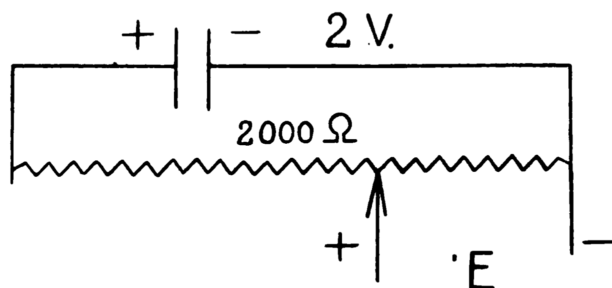


Abb. 2.

haben wir ein Potential von ungefähr 1 Volt, das in Kompensationsschaltung genau so an die Meßbrücke und den Vorschaltwiderstand angelegt wird, wie das Normalelement und zwar unter Stellung des Schleifkontaktes auf genau 500 mm. Nach Kompensation mit R_1 und R_2 greifen wir alsdann z. B. 600 Ohm ab. Wir haben dann 600/2000 des Potentials. Sind Vorschaltwiderstand und Meßbrücke richtig, so muß bei genau 100 mm der Meßbrücke Kompensation erreicht sein. Eine Abweichung ist als Korrektur zu buchen. So wird unter Anlegung verschiedener Potentiale die ganze Brücke durchgeeicht, und zwar zur Kontrolle bei der Schaltung wie sie für die zu messende Kette in Abb. 1 und 3 angegeben ist. Z. B. 100/2000, 200/2000 usw. werden an das linke Brückenende gelegt und müssen dann bei 100, 200 mm usw. kompensiert sein. Selbstverständlich ist auf Konstanz des Potentials der beiden Akkumulatoren in der oben genannten Weise zu achten. Durch Wahl eines guten Brückendrahtes und richtige Abgleichung des Vorschaltwiderstandes sind die Korrekturen leicht so weit zu verkleinern, daß sie wesentlich unter die Größenordnung der sonstigen Meßfehler fallen[1]).

Folgende Abb. 3 mag noch ein Schaltungsschema über die gesamte Apparatur geben, die je nach Bedarf durch einfache Umschaltung für Leitfähigkeitsmessungen oder zur Kompensationsmessung elektromotorischer Kräfte benutzt werden kann. Daß die Anordnung von Vorschaltwiderstand und Kompensationswiderständen die direkte Ablesung der Spannung ohne

1) Später ist zur raschen Kontrolle der Korrekturen die Benutzung des Babinskischen Normalelementes (Babinski, Diss. Leipzig 1906) mit einer elektromotorischen Kraft von 0,5304 + (t—30) 0,000137 sehr bequem.

Umrechnung erlaubt, ist bereits früher erklärt. Der Verteiler *V* besteht aus paraffiniertem Holz mit Quecksilbernäpfen und ermöglicht durch ein-

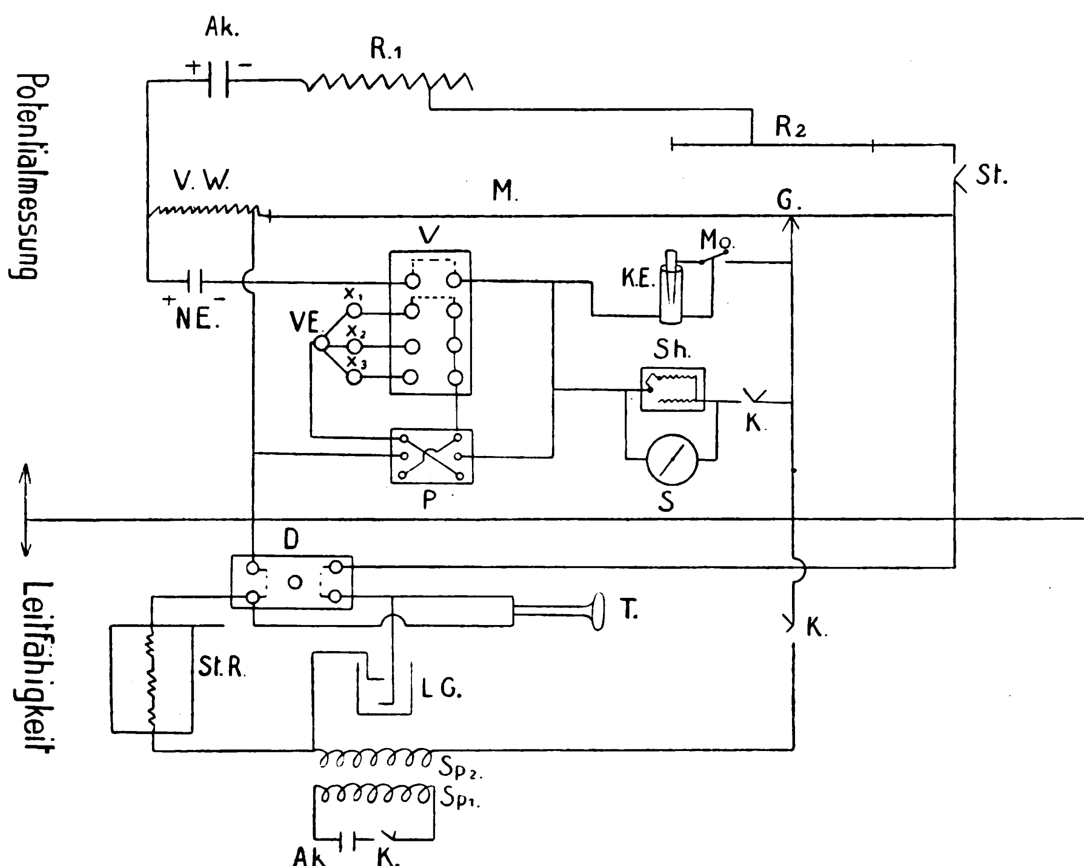


Abb. 3. Über dem Trennungsstrich Potentialmessung: *M* = Meßbrücke; *Ak* = Akkumulator; *VW*, R_1, R_2 = Widerstände wie in Abb. 1; *G* = Gleitkontakt; *KE* = Kapillarelektrometer; *Mo* = Morsetaster; *S* = Spiegelgalvanometer mit *Sh* = Shunt; *V* = Verteiler mit punktiertem Stromschlüssel; *NE* = Normalelement; *VE* = Vergleichselektrode; X_1, X_2 usw. = zu messende Eletkroden; *P* = Polwender für die zu messende Kette. Unter dem Trennungsstrich: eingeschaltet durch den Doppelschalter *D*; *StR* = Präzisions-Stöpselrheostat; *LG* = Leitfähigkeitsgefäß; *T* = Telephon; Sp_1, Sp_2 = primäre und sekundäre Spule des Induktoriums; *Ak* = Akkumulator; *K* = Stromschlüssel.

faches Umstecken eines Kupferbügels rasch nacheinander das Normalelement oder eine von mehreren unbekannten Ketten in die Meßordnung einzuschalten. Da während einer Titration ein Polwechsel der zu messenden Kette eintreten kann, ist durch den Polwender *P* die richtige Schaltung rasch möglich. Für bestimmte Aufgaben ist ein Spiegelgalvanometer genauer und kann nach Belieben die Kompensation mit dem Spiegelgalvanometer *S* durch Schließen des Kontaktes *K* oder mittels des Kapillarelektrometers *EK* mit der Morsetaste *Mo* festgestellt werden. Der Horizontalstrich trennt in der Abbildung die zur Leitfähigkeitsmessung nötigen

Bestandteile von der potentiometrischen Apparatur ab. Durch den Quecksilberdoppelschalter *D* kann die gleiche Meßbrücke ohne Umstellung zu Leitfähigkeitsmessungen gebraucht werden, indem durch den Doppelschalter Telephon, Stöpselrheostat, Leitfähigkeitsgefäß und Induktorium in der üblichen Brückenschaltung an die Meßbrücke angeschlossen werden, nachdem zuvor der Akkumulatorenkreis der Kompensationsanordnung bei *St* unterbrochen wurde.

Soll die Ionenkonzentration nicht gemessen werden und ist das Umschlagspotential definiert und reproduzierbar, so vereinfacht sich die Apparatur natürlich ganz wesentlich. Es genügt dann die zu messende Kette, deren Bezugselektrode das Umschlagspotential hat, und ein Nullpunktsinstrument, etwa ein Kapillarelektrometer.

Als Beispiel einer potentiometrischen Titration mag noch die Titerstellung $^1/_{10}$ KCl-Lösung gegen $AgNO_3$ angeführt werden, die für unsere Zwecke am besten mit der gleichen Methodik erfolgt. Zur guten Durchmischung ist auf die Größe des Becherglases, in das die zu titrierende Lösung kommt, zu achten. Wir füllen z. B. 100 ccm einer 0,005 n $AgNO_3$-Lösung in ein Becherglas von 200 ccm, stellen die Rührelektrode etwas über den Boden des Becherglases und lassen dieselbe so rasch laufen, daß es nicht zu Luftwirbeln um die Elektrode kommt. Dann wird der mit KNO_3-Gemisch gefüllte Verbindungsbügel in das Becherglas gestellt. Die Silberelektrode muß vor jeder Messung sorgfältig gereinigt werden. Nach Kompensation des Normalelementes und Einstellung eines einigermaßen konstanten Potentiales der Silberelektrode wird mit dem Zusatz der $^1/_{10}$ KCl-Lösung begonnen und anfänglich je 1 ccm zugesetzt. Nach 2—3 Minuten hat sich das Potential meistens eingestellt, es wird notiert und sofort wieder KCl zugesetzt. Das Verhalten des Quotienten $\frac{\text{Millivoltdifferenz}}{\text{ccm KCl}}$ bestimmt die Größe des jeweilen folgenden Zusatzes. Auch die Annäherung an das Umschlagspotential erlaubt zu beurteilen, wie viel noch zugesetzt werden darf. Zuletzt wird nur tropfenweise zugesetzt, so daß die Genauigkeit etwa $\pm 1\,^0/_0$ beträgt. Ausnahmsweise kann es bei zu verdünnten Lösungen und zu rascher Titration zeitweilig zu einer rückläufigen Potentialbewegung kommen, die eine Störung im gleichmäßigen Anstieg des Differenzenquotienten bewirkt. Dann tritt aber doch nach Beendigung der Titration ein gleichmäßiger und rascher Abfall des Differenzenquotienten ein. Die Gesamtdauer einer Titration beträgt etwa 20 Minuten. Nur bei sehr verdünnten, mangelhaft definierten Lösungen ist zwischen den einzelnen Zusätzen länger bis zur Konstanz des Potentials zu warten. Der Vorteil der Methode besteht in einer recht guten Genauigkeit in außerordentlich starken Verdünnungen, wo gewöhnliche Methoden versagen. So wurden bei dem obigen Beispiel bei mehreren Titrationen 101, 98, 101,7, 101, im Mittel 100,4 $^0/_0$ bei rascher Titration gefunden. Wenn man Konstanz des Potentials abwartet, so ist die Genauigkeit noch wesentlich größer. Von Liebich wird die Genauigkeit der Titration einer 0,001 n $AgNO_3$-Lösung mit KCl auf $\pm 0{,}5\,^0/_0$ angegeben, wenn 2000 ccm Silberlösung benutzt werden. Für so verdünnte Lösungen, wie sie hier zur Titration kommen, hat sich die elektrometrische Methodik auch ohne Gegenwart kolloiden Silbers genauer erwiesen wie die Volhardsche.

III. Resultate bei einigen therapeutischen Silberpräparaten.

Um Vergleichswerte zu bekommen, wurden die Konzentrationen der verschiedenen Präparate auf gleichen Silbergehalt umgerechnet und jeweilen 100 ccm einer 0,005 n (= 0,054 % Ag) Silberlösung, die annähernd neutral ist, titriert. Diese Konzentration entspricht in der Größenordnung ungefähr der therapeutisch angewandten Konzentration, wenigstens bei den meisten Präparaten. Der Silbergehalt wurde den Angaben in Gehes Kodex entnommen und zur Kontrolle potentiometrisch eine Bestimmung des Gesamtsilbergehaltes nach Auflösung des kolloiden Silbers mit heißer, verdünnter Salpetersäure vorgenommen. Ein geringer Gehalt an Salpetersäure bewirkt bei Zimmertemperatur, wie auch E. Müller hervorhebt, keine Fehler durch Auflösung der Elektrode, allenfalls muß die Salpetersäure bei höheren Konzentrationen vorher auf dem Wasserbad teilweise abgedampft werden.

Die Silberpräparate wurden frischen Originalpackungen entnommen und ohne weiteres Trocknen im Exsikkator, so wie sie gewöhnlich verwendet werden, abgewogen, möglichst unter Lichtabschluß gelöst und nur kurze Zeit vor der Titration im Eisschrank aufbewahrt, um eine weitere Reduktion des Silbers zu verhindern. Zur Feststellung der Silber-Ionenkonzentration wurde jeweilen direkt vor der Titration das Potential der betreffenden Silberelektrode gegen eine bekannte 0,005 n $AgNO_3$-Lösung bestimmt. Das Silbernitrat müssen wir heute entgegen den früheren Leitfähigkeitsbestimmungen als vollständig dissoziert ansehen. Es ist jedoch die Ionenaktivität je nach der Konzentration mehr oder weniger reduziert. Da nun die Ionenaktivität in diesen starken Verdünnungen zahlenmäßig keinen großen Unterschied gegenüber dem früheren Dissoziationsgrad zeigt und die Frage der Ionenaktivität noch nicht ganz abgeklärt ist, soll hier nicht näher auf diese Fragen eingegangen werden. Als Ionenaktivitätsfaktor haben wir für das Silbernitrat einstweilen 0,95 angenommen.

Es wurden untersucht:

1. Albargin ($AgNO_3$-Gelatoseverbindung, 15 % Ag, 0,357 %ige Lösung = 0,005 n Ag, neutrale Reaktion). Beim Albargin erwies sich fast alles Silber als echt gelöst und zwar mehr als bei irgend einem der sonst untersuchten Silber-Eiweißpräparate. Auch die Ionisation des molekular gelösten Silbers ist größer als bei den anderen und beträgt 66 %.

2. Protargol (Original), 8,3 % Ag, angeblich eine Protein-, bzw. eine Albumosensilberverbindung.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist beim Protargol in Übereinstimmung mit meinen früheren approximativen Bestimmungen etwa $^1/_3$ kolloides Silber, $^2/_3$ echt gelöst und vom letzteren 43% in Form freier Silberionen vorhanden. Bei einer älteren Protargollösung war die Reduktion etwas weiter fortgeschritten und 40% kolloides Silber vorhanden.

Das kolloide Silber ist im Protargol außerordentlich hochdispers, und die Teilchen sind ultramikroskopisch nur bei günstigen optischen Verhältnissen sichtbar (Bogenlampe, asphärischer Kollektor 7 cm von hoher Apertur, zentrierbarer bisphärischer Spiegelkondensor von Leitz, Zeiß Quarzkammer von 2 μ Tiefe, Zeiß Appochromat-Glyzerinimmersion V, Kompensationsokular 18, Vergrößerung 1500 fach, stark verdünnte Lösung). Die Größe ist etwas weniger als 13 $\mu\mu$, die Teilchen sind schwach leuchtend, weiß. Der letztere Umstand ist besonders beachtenswert. Ultramikronen von metallischem, kolloidem Silber sind sonst immer farbig, nur die der Silbersalze weiß. Bei Belichtung werden auch die Protargol-Ultramikronen sehr rasch farbig, aber primär müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß beim Protargol das kolloide Silber nur zum Teil metallisches Silber ist und daneben noch eine schwer lösliche Silberverbindung besteht, weniger löslich als Chlorsilber, aber leichter löslich als Schwefelsilber ist. Es kann also nicht gut Silberoxyd oder Silberkarbonat sein, da diese leichter löslich als Chlorsilber sind (Löslichkeit von $Ag_2O = 2{,}16 \cdot 10^{-4}$, $Ag_2CO_3 = 2{,}00 \cdot 10^{-4}$, $AgCl = 1{,}5 \cdot 10^{-5}$, $Ag_2S = 1{,}0 \cdot 10^{-17}$). Bemerkenswert ist noch, daß bei Zusatz von Essigsäure (3 ccm $^1/_1$ n zu 100 ccm der Protargollösung) die Menge des mit KCl titrierbaren molekulargelösten Silbers zunimmt (auf etwa 90%), was auch nicht verständlich ist, wenn man annimmt, daß im Protargol das kolloide Silber vollständig in metallischer Form vorhanden ist. Über die hier noch bestehende Unsicherheit müssen weitere Untersuchungen Aufschluß geben. Eine wesentliche Bedeutung für die therapeutische Wirkung ist aber nicht anzunehmen, da wir im Organismus ja nie eine so hohe H-Ionenkonzentration haben und das bei der Therapie entstehende Chlorsilber leichter löslich ist, als die fragliche kolloide Silberverbindung. Für die therapeutischen Fragen müssen wir zwischen dem chemisch leicht reagierenden Silber, das wir mit der Chloridtitration fassen, und dem schwer löslichen, kolloiden Silber, sei es nun in dieser oder jener Form, streng unterscheiden.

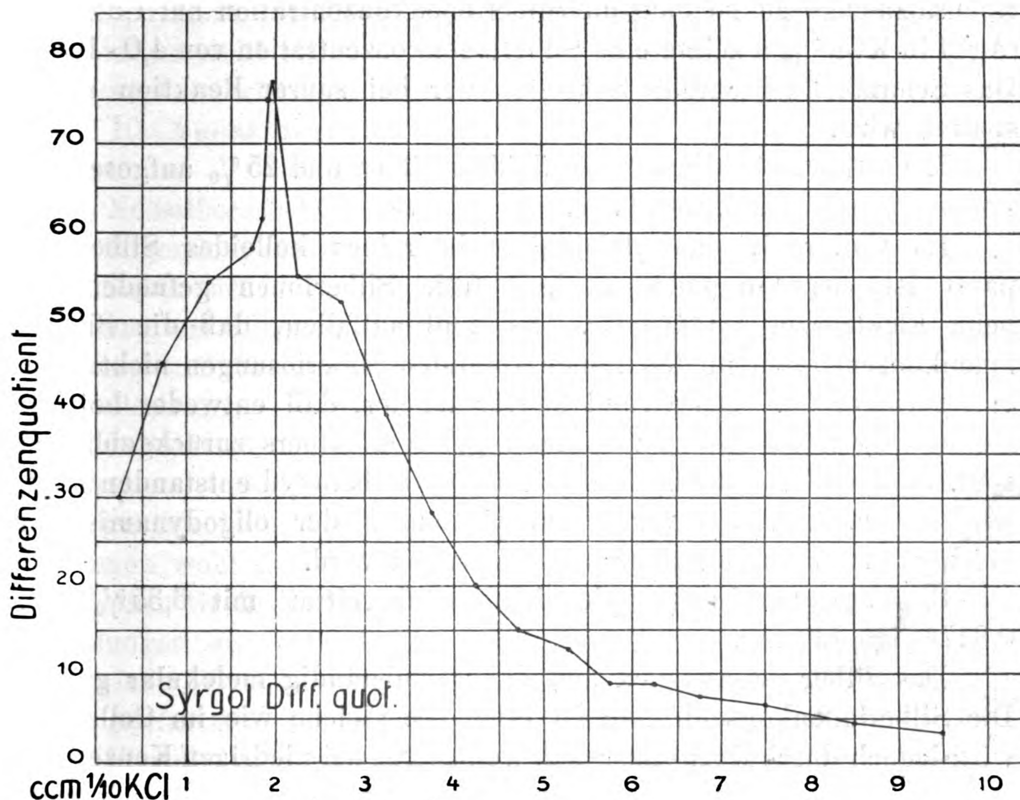
Bei den übrigen Silber-Eiweißpräparaten spielt die hier besprochene Frage scheinbar keine solche Rolle, da das kolloide Silber,

wie ultramikroskopische Untersuchungen zeigten, hier vorwiegend in metallischer Form vorhanden ist.

3. Syrgol (Verbindung von Argentum colloidale oxydatum mit Albumosen [20,6 % Ag nach Arndt] 0,2615 % = 0,005 n Ag).

Mehr als die Hälfte des Silbers war in kolloider Form vorhanden, von den 43 % echt gelösten Silbers werden nur verhältnismäßig wenig freie Silberionen (18 %) abgespalten. Auf das Gesamtsilber bezogen ist dieser Prozentsatz noch geringer (7,6).

Der Potentialsprung verläuft, was hier besonders auffällt, viel flacher als z. B. beim Silbernitrat, und die graphische Darstellung allein würde das Ende der Titration nicht erkennen lassen. Trotzdem läßt sich aus den Differenzenquotienten der Umschlag immer noch sehr scharf erkennen, wie aus Kurve 3 hervorgeht.



Kurve 3. Differenzenquotientenkurve bei Syrgol.

4. Hegonon (durch Einwirkung von amoniakalischem Silbernitrat auf Albumosen entstanden, mit 7 % organisch gebundenem Silber und alkalischer Reaktion), 0,771 %ige Lösung.

Hegonon hatte noch weniger echt gelöstes Silber als Syrgol, nämlich 30%, die Konzentration der Silberionen ist dagegen eher um ein geringes größer (8%).

5. Choleval (kolloides Silberpräparat mit gallensaurem Natron als Schutzkolloid und 10% Ag), 0,54%ige Lösung.

Dies Präparat enthielt nur noch wenige Prozent molekular gelösten Silbers (4%), das zu einem Viertel aus freien Silberionen besteht. Auf den Gesamtgehalt bezogen ist etwa 1% freier Silberionen vorhanden.

6. Elektrargol, mit 0,0005 g Ag auf 1 ccm.

Es wurden hier statt 100 nur 20 ccm untersucht. Elektrargol enthielt kein molekular gelöstes Silber in nennenswerter Menge mehr, nämlich nur 0,004% vom Gesamtsilber ließen sich als freie Silberionen nachweisen. Setzt man die den Ampullen beigegebene Kochsalzmenge zu, so sinkt die Silberionenkonzentration auf $1{,}3 \cdot 10^{-9}$ (AgCl in KCl $^1/_{10}$ n zeigte eine Silberionenkonzentration von $4{,}0 \cdot 10^{-9}$). Das Schutzkolloid enthält Schwefel, der bei saurer Reaktion abgespalten wird.

7. Collargol (mit 75% kolloidem Silber und 25% aufgeschlossenen Eiweißstoffen), 0,0717%.

Im Collargol, das gleichfalls ein reines kolloides Silberpräparat ist, wurden noch weniger freie Silberionen gefunden als beim Elektrargol (0,00026%). Es muß auffallen, daß die Silberionenkonzentration in den reinen kolloiden Silberlösungen nicht noch viel geringer ist. Der Grund hierfür ist der, daß entweder bei der Herstellung noch Spuren molekular gelösten Silbers zurückgeblieben sind, oder daß sekundär geringe Mengen Silberoxyd entstanden sind, wie das z. B. von Doerr[1]) zur Erklärung der oligodynamischen Wirkung metallischen Silbers angenommen wird.

8. Argentamin (Äthylendiamin-Silbernitrat mit 6,35% Ag), 0,847%ige Lösung.

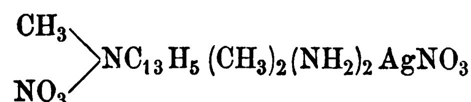
Das Silber ist komplex und daher vollständig molekular gelöst. Die Silberionenkonzentration ist etwa die gleiche wie im Collargol, wird jedoch durch Kochsalzzusatz, wenigstens bei niedrigen Konzentrationen viel weniger zurückgedrängt (vgl. Kurve). Es läßt sich trotz seiner komplexen Natur sowohl mit KCl als mit Na_2S titrieren, der Verlauf der Potentialkurve ist, wenn auch für praktische Bestimmungen wenig geeignet, doch im Prinzip derselbe wie bei nicht

---

1) Doerr, Zur Oligodynamie des Silbers I, Bioch. Z. 1920, Bd. 106, II, Bd. 10, III, 1921, Bd. 113, IV, 1922, Bd. 131.

komplexen Silbersalzen. Der Potentialsprung ist aber viel geringer und kommt nur im Differenzenquotienten, nicht aber in der Kurve, deutlich zum Vorschein.

9. Septacrol (Silberdoppelverbindung des Dimethyldiaminomethylacridiniumnitrat



mit 23,3 % Ag), 100 ccm einer 0,242 %igen Lösung.

Das Silber war fast gänzlich echt gelöst (95 %), und dieser Teil ist gleich stark dissoziert wie beim Silbernitrat. Der Farbstoff scheint nicht die Rolle des Anion zu spielen, da er kataphoretisch kathodisch wandert und die Silberionenkonzentration durch Zusatz von Nitraten ziemlich stark zurückgedrängt wird. Die restlichen 5 % sind wahrscheinlich wohl an den Farbstoff komplex gebunden, bzw. sind kolloides Silber, wie die ultramikroskopische Untersuchung vermuten läßt.

10. Neosilbersalvarsan, mit 6 % Ag, 50 ccm einer 0,9 %igen Lösung.

Neosilbersalvarsan ist in seiner Konstitution umstritten wie auch das folgende Präparat, und nach der Farbe lag der Gedanke, daß das Silber sich hier als kolloides Silber vorfände, sehr nahe. Die Messung der Silberionenkonzentration zeigt aber zu sämtlichen, oben genannten Silberpräparaten, insbesondere auch den reinen kolloiden Silberlösungen wie Elektrargol und Collargol einen ganz gewaltigen, grundsätzlichen Gegensatz. Die Silberionen sind nur in einer Konzentration von 10^{-17} bis 10^{-18} vorhanden, also etwa zwölf Dezimalen weniger als beim kolloiden Silber. Diese geringen Konzentrationen kommen wohl nur bei fest komplex gebundenem Silber vor und sind ähnlicher Größenordnung wie z. B. im Kalium-Silbercyanid. Diese Messungen sprechen also mit größter Wahrscheinlichkeit für die komplexe Bindung des Silbers im Salvarsanmolekül und entsprechen der Auffassung Karrers[1]). Auffallend ist, daß bei der Titration von Neosilbersalvarsan mit Na_2S $^1/_{10}$ n ein deutlicher Potentialsprung auftritt, der etwa bei 8—10 % des Gesamtsilbergehaltes liegt.

11. Silbersalvarsan, Natriumsalz des Silberdioxydiamidoarsenobenzol mit 14 % Ag, 22,5 % As, schwach alkalische Reaktion. 50 ccm einer 0,387 %igen Lösung.

1) Ehrlich und Karrer, Arseno-Metallverbindungen. Ber. d. deutschen chem. Ges. 1916, Bd. 48, 2, S. 1634.

Es gilt hier das gleiche wie beim Neosilbersalvarsan, nur ist die Silberionenkonzentration noch etwas geringer. Bei Zusatz von Chloriden steigt auffallenderweise die Silberionenkonzentration. Für die sehr feste Bindung des Silbers spricht auch die Beobachtung, daß die Titration mit Na_2S keinen Potentialsprung ergab. Die beiden Salvarsane unterscheiden sich aber doch in einem Punkt von den gewöhnlichen Komplexsalzen, wie z. B. vom Kalium-Silbercyanid, und zwar durch eine viel inkonstantere Einstellung des Potentials. Die Silberionenkonzentration ist offenbar physikalisch-chemisch nicht so gut definiert, etwa im Sinne einer Gleichgewichtsreaktion. Es sei in diesem Zusammenhang nur an die Schwierigkeiten erinnert, die der Erklärung des konstanten Potentials bei Komplexsalzen entgegenstehen. Es besteht bei den letzteren ein offenbarer Kontrast zwischen der extrem geringen Konzentration freier Metallionen und der guten Definition des Potentials [1]). Wir können uns kaum vorstellen, daß die wenigen, nach der Nernstschen Formel errechneten Metallionen in solchen Lösungen allein potentialbestimmend sind. Es scheint, als ob nach neueren Untersuchungen diese Schwierigkeiten ihre Lösung in der geringen Ionenaktivität finden werden, etwa derart, daß in diesen Lösungen die Zahl der Silberionen tatsächlich viel größer ist, als wir bisher annehmen mußten, und daß das Potential durch die geringe Aktivität der Ionen bestimmt wird.

Als Maßflüssigkeit wurde bei den angeführten Titrationen ein Clorid benutzt, vor allem deshalb, weil auch therapeutisch die Absättigung der freien Silberionen und des molekularen Silbers durch Chloride erfolgt und wir so am besten ein Bild des Abfalles der Silberionenkonzentration unter den praktisch vorliegenden Bedingungen, d. h. ein Maß für die auch im Körper reaktionsfähigen Silberionen erhalten. Die Titration mit Chloriden erlaubt ferner wegen der raschen Einstellung des Potentials eine genaue Bestimmung auch bei schneller Titration. Physikalisch-chemisch wäre natürlich auch die Verwendung von Bromiden, Jodiden oder Sulfiden möglich, und der Potentialsprung wäre wesentlich größer als beim Chlorid und würde bei den letztgenannten Anionen entsprechend dem Löslichkeitsprodukt bis zum Sulfid noch weiter ansteigen. So beträgt der Potentialsprung beim Chlorid je nach der Konzentration etwa 0,15 Volt, beim Jodid etwa 0,5 Volt, beim Sulfid etwa 0,7 Volt.

1) Fritz Förster (Elektrochemie 1915, S. 134) erwähnt ein Beispiel, wo in einer Kaliumsilbercyanidlösung nach dem Nernstschen Gesetz nur noch acht freie Silberionen vorhanden waren, die das gut definierte Potential unmöglich bestimmen können.

Tabelle 2.

Gehalt einiger Präparate an:

Präparate 0,005 n Ag-Gehalt	Echt gelöst in %	Kolloidales Ag in %	Ag-Ionen in % des echt gelösten	Ag-Ionen in % des total vorhandenen Ag	Ag-Ionen absolute Konzentration in n	Komplexes Ag in %
Silbernitrat	100	0	95	95	$4{,}75 \cdot 10^{-3}$	0
Albargin	97	3	66	64	$3{,}2 \cdot 10^{-3}$	0
Protargol	65	35	43	28	$1{,}28 \cdot 10^{-3}$	0
Syrgol	43	57	18	76	$3{,}5 \cdot 10^{-4}$	0
Hegonon	30	70	28	8	$4{,}15 \cdot 10^{-4}$	0
Choleval	4	96	25	1	$5 \cdot 10^{-5}$	0
Elektrargol	0	100	0	$4 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-5}$	0
Collargol	0	100	0	$2{,}6 \cdot 10^{-4}$	$1{,}3 \cdot 10^{-6}$	0
Argentamin	100	0	0	$2{,}6 \cdot 10^{-4}$	$1{,}3 \cdot 10^{-6}$	100
Septacrol	95	5	0	93	$4{,}87 \cdot 10^{-3}$	0
Neosilbersalvarsan	0	100	0	0	$6 \cdot 10^{-17}$	100
Silbersalvarsan	0	100	0	0	$1{,}3 \cdot 10^{-18}$	100

Die Titrationsgenauigkeit würde noch eine größere sein. Es zeigt sich nun aber eine Komplikation. Versucht man z. B. Hegonon mit Na_2S zu titrieren, so bekommt man für das molekular gelöste Silber ein unscharfes Maximum und einen zu großen Wert, während der Hauptpotentialsprung erst nach Absättigung des Gesamtsilbers zustande kommt. Das ist nicht verwunderlich, da metallisches Silber schon mit Sulfiden reagiert und nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch die Reaktionsfähigkeit und Löslichkeit mit dem Dispersitätsgrad steigt[1]). So geht z. B. das ultramikroskopisch zweifellos vorhandene metallische kolloide Silber allmählich in Chlorsilber über, wenn man Elektrargol längere Zeit mit überschüssigen Chloriden stehen läßt. Ob diesem Vorgang erst die Oxydation durch den Luftsauerstoff vorausgehen muß, erscheint aus energetischen Gründen doch wohl zweifelhaft. Teilweise mag diese Erscheinung bei einigen Silber-Eiweißverbindungen auch mit dem Vorhandensein von kolloiden, schwer löslichen Silberverbindungen, wie wir sie beim Protargol erwähnten, ihre Erklärung finden.

Wir müssen nun, wie schon erwähnt, noch die Frage aufwerfen, ob nicht die kolloiden Silberteilchen oberflächlich oxydiert sind. Die manchmal etwas schwankende Einstellung des Potentials vor

1) Vgl. die Untersuchungen Steinwehrs über das Merkurosulfat u. a.

dem Umschlag kann nicht in diesem Sinne verwendet werden, da diese Beobachtung von Liebich schon bei reinen Silbernitratlösungen bemerkt wurde. Die Umsetzung von Silberoxyd in Silberchlorid würde voraussichtlich Zeit beanspruchen, und die Titrationsresultate könnten nicht so ausfallen. Auch eine Umsetzung mit metallischem Silber kommt bei den kurzen Zeiten einer solchen Titration nicht in Frage.

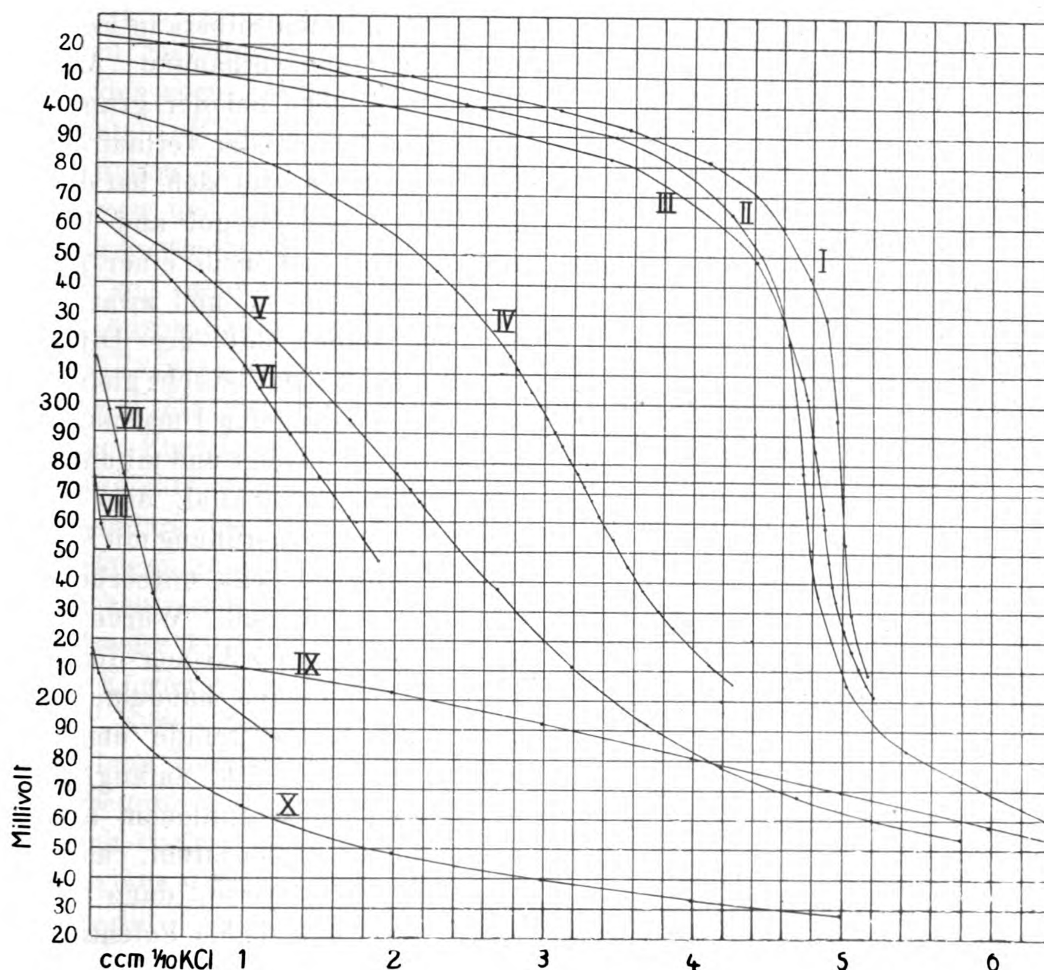
Die Genauigkeit der Methode hängt in erster Linie von der Konzentration der Silberlösung, der Reinheit der Silberelektrode, der Rührgeschwindigkeit, der Schnelligkeit der Potentialeinstellung und dem Intervall der einzelnen Zusätze der Maßflüssigkeit ab, und für die angegebenen Konzentrationen ist mit einem Fehler von etwa 1 bis 2% zu rechnen. Bei der Gegenwart von Kolloiden und der geringen Konzentration muß diese Genauigkeit als recht befriedigend bezeichnet werden. So wurden z. B. bei wiederholten Messungen für Protargol einmal 59,6, ein zweites Mal 61,2% gefunden, und zwar bei rascher Titration; für Syrgol 39,0, 38,4, 38,0%, Hegonon 30,0, 30,2, 30,0%.

Bemerkenswert ist die Erscheinung, daß ein Potentialsprung auch bei der Titration komplexer Silberverbindungen beobachtet wird, wenn man mit Na_2S titriert. So wurde z. B. beim Hegonon durch KCN alles Silber gelöst und das Ende der Titration mit Na_2S durch einen Potentialsprung richtig angezeigt. Derselbe ist aber nicht so groß, daß er sich für Titrationszwecke empfehlen würde. Immerhin kann es Aufgaben geben, wo die Bestimmung komplex gelösten Silbers auf diesem besonderen Wege nötig oder erwünscht ist. Über einen solchen Fall soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

So zeigt auch Argentamin als organisches Silber-Komplexsalz bei der Titration sowohl mit KCl wie Na_2S einen Potentialsprung an richtiger Stelle, der allerdings so gering ist, daß er graphisch nur andeutungsweise, im Differenzenquotienten aber noch deutlich zum Ausdruck kommt. Es beruht das auf der außerordentlichen Schwerlöslichkeit des Silbersulfides.

Ein übersichtliches Bild zeigt die graphische Darstellung der Potentialkurven. Besonders der außerordentliche Unterschied zwischen den beiden Silbersalvarsanpräparaten und den übrigen springt in die Augen. Die Silberionenkonzentration bei gleichem Gesamtsilbergehalt ist um fast 15 Dezimalen verschieden. Die Kurven zeigen aber ferner, wie groß auch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Silber-Eiweißpräparaten sind. Es finden sich da alle Übergänge von den hochdissozierten, fast vollständig echt gelösten Silber-

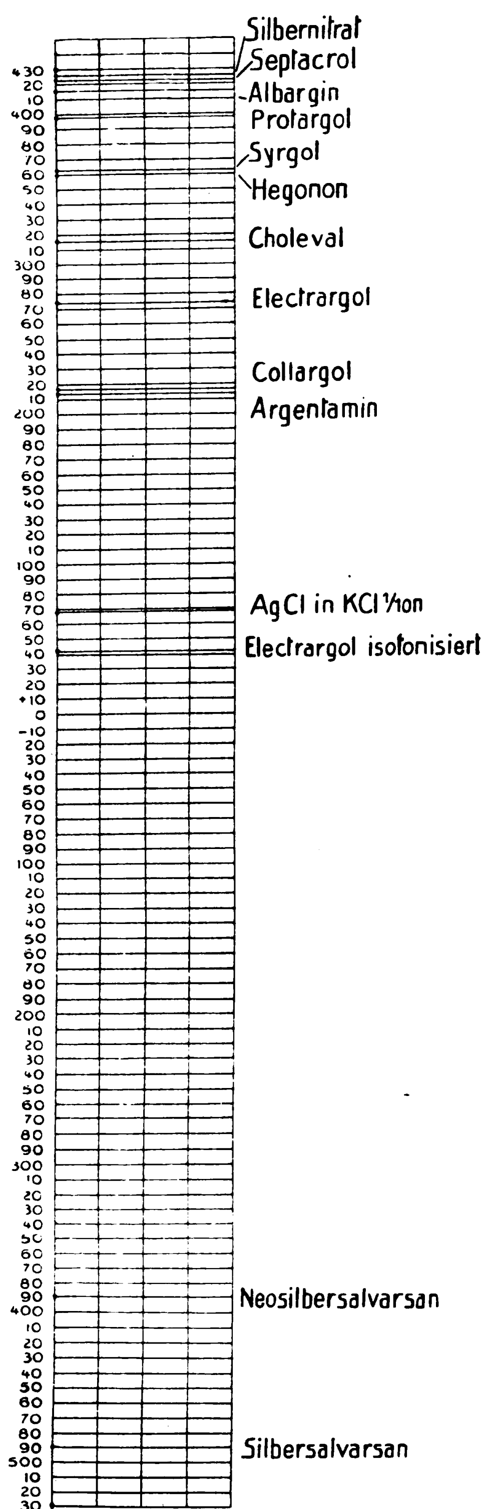
verbindungen bis zu den rein kolloiden. Die Resultate zeigen ferner bei dem großen Unterschied im Gehalt an molekularem und ionisiertem Silber, daß es nicht statthaft ist beim Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Präparate wie bisher auf den gleichen



Kurve 4. Potentiometrische Titrationskurven von *I* $AgNO_3$ 0,005 n, *II* Septacrol, *III* Albargin, *IV* Protargol, *V* Syrgol, *VI* Hegonon, *VII* Choleval, *VIII* Elektrargol, *IX* Argentamin, *X* Collargol. Abszisse: ccm $^1/_{10}$ KCl, Ordinate: Potential in Millivolt. Die Horizontallinie entspricht der Silberionenkonzentration in einer gesättigten Lösung von AgCl in H_2O.

Gesamtsilbergehalt abzustellen. Will man z. B. die Wirkung der Silberionen untersuchen, so wird man bei den kolloiden Silberpräparaten relativ viel größere Konzentrationen anwenden müssen als beim Silbernitrat.

Wie steht es nun mit der Dissoziation der Silber-Eiweißverbindungen, die ja meistens als schwach dissoziert dargestellt werden?



Kurve 5. Die Silberionenkonzentration in Millivolt Potentialdifferenz gegen gesättigte KCl-Kalomelelektrode.

Die tabellarische Zusammenstellung spricht entschieden für die schwache Dissoziation. So sind z. B. beim Syrgol in der untersuchten Konzentration nur 18% des echt gelösten Silbers in Form von Silberionen vorhanden. Auffallen muß aber bei der graphischen Darstellung der Verlauf der Potentialkurven, die sich bei den Präparaten wie Syrgol und Hegonon mehr und mehr einer geraden Linie nähern, und zwar in solchem Maße, daß der Differenzenquotient nur bei sehr gleichmäßiger Titration den Umschlagspunkt richtig anzeigt und mitunter das Umschlagspotential, das für unsere Versuchsanordnung mit KCl bei 274 Millivolt liegt, mitberücksichtigt werden muß. Würde es sich wirklich um schwach dissozierte Verbindungen handeln, so würde die Kurve gerade umgekehrt verlaufen, d. h. anfänglich in höheren Konzentrationen, also bei geringer Dissoziation, mehr parallel der Abszisse, dann ein scharfer und plötzlicher Potentialsprung. Die Größe des Potentialsprunges wäre allerdings geringer als bei hoch dissozierten Verbindungen. Mit anderen Worten: anfänglich ist die Silberionenkonzentration relativ groß, und bei zunehmender Absättigung des Silbers nimmt die freie Ionenkonzentration in geradem Gegensatz zu den schwach dissozierten Verbindungen viel rascher ab, als es dem betreffenden Punkt der Titration ent-

spräche. Relativ nimmt also mit größerer Verdünnung der Prozentsatz des gebundenen Silbers zu. Das verträgt sich nun absolut nicht mit der Auffassung einer schwach dissozierten chemischen Verbindung, sondern ist viel mehr charakteristisch für den Vorgang der Adsorption. Durch Verschiebung des Koordinatenschnittpunktes, Berechnung der in verschiedenen Punkten der Titration vorhandenen freien Silberionen bei der Silber-Eiweißverbindung und Vergleich mit den ebenso berechneten Konzentrationen bei der Silbernitratkurve, konnte z. B. beim Syrgol festgestellt werden, daß die Kurve des gebundenen Teiles des Silbers eine Exponentialkurve ergab, wie wir sie von der Adsorption her kennen. Logarithmiert zeigte sich die Übereinstimmung mit der Freundlichschen[1]) Adsorptionsisotherme. Die sog. schwach dissozierten Silber-Eiweißverbindungen sind also als Adsorptionsverbindungen aufzufassen.

Es ergaben sich daraus eine ganze Reihe interessanter Folgerungen für das Verständnis der desinfizierenden Wirkung und der Silber-Eiweißverbindungen, die in einer besonderen Arbeit näher ausgeführt werden sollen, ebenso wie das Verhältnis der Anionen, besonders des Chlors zum Eiweiß, das uns die gleiche Methode zu verfolgen gestattet. Wir haben ferner die Frage nach der möglichen Konzentration der Silberionen, sowie des gesamten molekular und teilweise komplex gelösten Silbers unter den Verhältnissen, wie sie im Körper vorliegen zu beantworten.

Neben dem Dispersitätsgrad des Chlorsilbers sind vor allem die übrigen Elektrolyte von Einfluß. In Fortsetzung der Voigtschen[2]) Arbeiten ist die Art des Transportes des Silbers im Körper zu klären. Auch darüber soll später ausführlicher berichtet werden. Es ergibt sich aus den Resultaten sodann eine Bestätigung der von mir schon für die Theorie der Silbersalzwirkung diskutierten Auffassung, daß in Gegenwart von Chloriden die Bildung von Chlorsilber bei weitem den Vorrang vor der angenommenen Silber-Eiweißverbindung hat. Es wird nun die Frage auftauchen, was denn die festgestellten Unterschiede zwischen den verschiedenen Silber-Eiweißpräparaten therapeutisch bewirken. Diese Frage kann aber erst beantwortet werden, wenn die oben gestellten Probleme geklärt sind, und es soll daher später auf diese Beziehungen näher eingegangen werden.

---

1) Freundlich, Kapillarchemie, Leipzig 1909. — Derselbe in Ztschr. f. physikal. Chemie 1907, Bd. 57, S. 375.

2) J. Voigt, Über die Verteilung und das Schicksal des kolloiden Silbers im Säugetierkörper. Biochem. Ztschr. 1914, Bd. 62, S. 280—294; Bd. 63, S. 409 bis 424; Bd. 68, S. 409—424; Bd. 73, S. 211—235; 1919, Bd. 96, S. 248.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode der potentiometrischen Titration echt gelösten Silbers und seiner Ionisation in Gegenwart von kolloidem Silber angegeben.

2. Die elektrometrische Apparatur wird in einigen Punkten modifiziert und so vereinfacht, daß trotz Benutzung einer gewöhnlichen Meßbrücke die direkte Ablesung des Potentials in Millivolt erfolgen kann. Die gleiche Meßbrücke kann durch einfache Umschaltung auch zu Leitfähigkeitsmessungen benutzt werden.

3. Unter Verzicht auf die Bestimmung der freien Silberionen kann die Titration molekular gelösten Silbers neben kolloidem auch mit Hilfe einer Umschlagselektrode und Stromzeiger, oder mittels der Leitfähigkeitskurve bestimmt werden. Die angegebene Methodik dürfte Interesse haben zur genauen Bestimmung der wichtigsten Eigenschaften therapeutisch verwendeter Silberpräparate und zur Verfolgung kolloid-chemischer Reaktionen.

4. Es wird für eine Auswahl verschiedener Typen von Silberpräparaten die Konzentration an freien, aktuellen Silberionen, an echt gelöstem und an kolloidem Silber angegeben und die außerordentlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten, besonders den sog. Silber-Eiweißverbindungen hervorgehoben.

5. Die Beziehung zwischen dem molekular gelösten Silber und dem Eiweiß in den sog. Silber-Eiweißpräparaten wird durch die Adsorptionsisotherme ausgedrückt.

6. Im Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan ist das Silber nach den Resultaten dieser Methode als außerordentlich fest komplex gebunden zu betrachten.

Literatur.

Abegg, Auerbach und A. Luther, Messung elektrometr. Kräfte galvanischer Ketten mit wäßrigen Elektrolyten, Halle 1911. — Auerbach, Ergänzungsheft dazu 1915. — Arndt, Hdb. der phys.-chem. Technik, Enke 1915. — Bjerrum, Über die Elimination des Diffusionspotentials zwischen zwei verdünnt. wäßrigen Lösungen. Ztschr. f. phys. Chemie 1905, Bd. 53, S. 428. — Binz, Bauer und Hallstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1920, Bd. 53, S. 416. Zur Kenntnis des Silbersalvarsan. — Dutoit-Duboux, L'analyse des Vins par Volumetrie phys.-chimique, Lausanne 1912. — Hoitsema, Einige Bemerkungen über den Endpunkt der Silbertitration nach Gay-Lussac. Ztschr. f. phys. Chemie 1896, Bd. 18, S. 272. — Ostwald. Ebenda, Bd. 18, S. 159. — Kohlrausch und Dolezalek, Die Löslichkeit des Bromsilbers und Jodsilbers in Wasser. Bericht d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1901, Bd. 42, S. 1018 bis 1023. — Küster und Dahmer, Beitrag zur Löslichkeit von Bariumsulfat. Ztschr. f. anorg. Chemie 1905, Bd. 43 u. 44, S. 348. — Landolt und Börn-

stein, Physikalisch-chemische Tabellen, Springer. — Ley, Elektrochemische Konstitutionsbestimmungen an Silbersalzen. Ztschr. f. Elektro-Chemie 1902, S. 694. — Müller, Erich, Elektrochemisches Praktikum 1913, Steinkopff. — Paul, Ztschr. f. Elektrostenose 1912. — Pinkhof, Over de Toepassing der elektrometrische Titraties. Diss. Amsterdam 1919. — Sackur, Über den Einfluß gleichioniger Zusätze auf die elektromotor. Kraft von Flüssigkeitsketten. Ztschr. f. physiol. Chemie 1901, Bd. 38, S. 129. — Steinwehr, Vorl. Mitteilung über den Einfluß der Korngröße auf das elektromotorische Verhalten des Merkurosulfats. Ztschr. f. Instrumentk. 1905, Bd. 25, S. 2. — Treadwell, Elektroanalytische Methoden 1915, Borntraeger. — Treadwell und Weiß, Hel. chim. Act. 1919, Vol. II, fasc. 6, p. 672, 680.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg.

Die Beziehungen zwischen Pupillenweite und Kohlensäurespannung des Bluts.

Von

Hermann Wieland und Rudolf Schoen.

(Mit 8 Kurven.)

(Eingegangen am 6. VIII. 1923.)

Die oft auffällig starke Pupillenverengerung, die man beim Menschen und bei einigen Tierarten nach Morphingaben beobachtet, ist in ihrem Wesen noch wenig geklärt. Das eine steht schon lange fest, daß sie nicht peripher bedingt ist; ferner wird allgemein Wesensgleichheit oder enge Verwandtschaft der Miosis durch Morphin mit der »Schlafmiosis« angenommen, der von Fontana (11) zuerst beobachteten und später vielfach bestätigten überraschenden Erscheinung, daß die Pupille des Schlafenden aufs äußerste verengt ist. Wo der Versuch gemacht worden ist, die Morphinmiosis zu erklären, hat man demnach eine der verschiedenen Hypothesen der Schlafmiosis übernommen.

E. H. Weber (27) neigt der Auffassung zu, daß im Schlaf ein Reizzustand pupillenverengernder Zentralapparate bestehe und vergleicht die Schlafmiosis mit dem Krampf der Schließmuskeln von Mastdarm und Blase; über die Natur des Reizes hat sich Weber keine Vorstellungen gebildet. Die Erklärung Webers übernimmt Kunkel (17) für die entsprechenden Kontraktionszustände unter Morphin. Johannes Müller (21) faßt die Verengerung der Pupille als Mitbewegung bei der im Schlaf angeblich regelmäßigen Konvergenzstellung der Augäpfel auf, eine Hypothese, die von Cl. Bernard (2) für Morphin übernommen worden ist; nachdem sich gezeigt hat, daß die Pupille im Schlaf bei jeder Augenstellung eng bleibt, ist diese Hypothese hinfällig geworden. Raehlmann und Wit-

kowski (22) betrachten die enge Pupille als Zeichen der Ruhestellung der Iris; alle von außen kommenden oder psychischen Reize, die sonst eine Erweiterung der Pupille bewirken würden, fallen im Schlaf und unter der Wirkung narkotischer Mittel, namentlich des Morphins, weg. Nach dieser Erklärung würde es sich also um Lähmung von Pupillenerweiterungszentren handeln; dagegen spricht aber entschieden die Tatsache, daß die durch Atropin erweiterte Pupille sich im Schlaf nicht verengert. Braunstein (3) nimmt auf Grund von Reizungs- und Exstirpationsversuchen der Großhirnrinde an, daß in diesem Teil des Zentralnervensystems Apparate enthalten seien, die einen hemmenden Einfluß auf die Pupillenverengerungszentren ausüben und im Schlaf gelähmt werden. Diese Hypothese hat H. H. Meyer (20) zur Erklärung der miotischen Wirkung des Morphins gewählt.

Sichergestellt sind also der zentrale Angriffspunkt des Morphins und eine Kontraktion des Sphincter iridis als Ursache der Miosis; wenn Hirschmann (15) eine Parese des Dilatators unter Morphin annimmt, so widersprechen dem seine eigenen Versuche, in denen er durch Reizung des Sympathikus bei Kaninchen und Hunden stets eine — wenn auch geringe — Erweiterung der morphinmiotischen Pupille erhielt, und in denen die Verengerung auf Morphin auch dann noch eintrat, wenn die Pupille vorher infolge Durchschneidung eines Sympathikusastes schon verengert war.

Es stehen also die Theorien von E. H. Weber — Reizung der Okulomotoriuszentren — und von Braunstein — Lähmung von Hemmungsapparaten der Okulomotoriuszentren — zur Erörterung. Der Haupteinwand, den Braunstein gegen die Webersche Auffassung erhebt, »daß ein so lang dauernder Reizzustand der Hirnzentren im Schlafe nicht annehmbar sei«, erscheint als wohlbegründet, wenn man unter »Reiz« einen nervösen Reiz versteht. Nimmt man dagegen einen chemischen, auf dem Blutwege zugetragenen, »hormonalen« Reiz an, dann wird dieser Einwand Braunsteins hinfällig.

Unsere Überlegungen und Versuche gehen davon aus, daß schon nach therapeutischen Morphingaben neben der Pupillenverengerung eine Verminderung der Atmung nachweisbar ist; daß bei der Katze, wo die Atmung unter Morphin erregt wird, keine Verengerung, sondern eher Erweiterung der Pupille beobachtet wird; daß Inhalationsanästhetika im Toleranzstadium, Chloralhydrat und andere Schlafmittel in toxischen Dosen, wo eine verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums nachgewiesen ist, Miosis bewirken. Damit drängte

sich der Gedanke auf, Lähmung des Atemzentrums und Miosis in ursächlichen Zusammenhang zu bringen und den Kohlensäuregehalt des Bluts als Reiz des Pupillenverengerungszentrums zu betrachten. Es galt demnach zu prüfen, ob Kohlensäurespannung des Bluts und Kontraktion der Iris bei der Morphinvergiftung Hand in Hand gehen, und ob auch durch andere Maßnahmen, die den Kohlensäuregehalt des Bluts erhöhen, die Pupillen verengert werden; umgekehrt mußte auch versucht werden, durch eine Verminderung der Kohlensäurespannung eine Pupillenerweiterung zu bewirken.

Methodisches.

Aus verschiedenen Gründen haben wir uns dazu entschlossen, unsere Versuche in der Hauptsache am Menschen anzustellen. Einmal bietet die menschliche Pupille wegen ihrer kreisrunden Form und der Möglichkeit, der Sehachse eine bestimmte Richtung geben und die Akkommodation ausschalten zu lassen, sehr viel günstigere Beobachtungsbedingungen als die irgendeines Tieres. Dann stellt die Bestimmung des Kohlensäuregehalts der Alveolarluft nach Haldane eine bequeme und auch für größere Versuchsreihen geeignete Methode zur Feststellung der CO_2-Spannung des Blutes dar. Endlich ist gerade beim Menschen eine deutliche Wirkung auf Atemzentrum und Pupille durch Morphingaben zu erzielen, die noch keine wesentlichen Allgemeinwirkungen hervorbringen. Diesen Vorzügen der Verwendung des Menschen bei solchen Versuchen steht entgegen, daß beiden Messungen ein subjektives Moment innewohnt: der Untersuchte muß über den Zustand seiner Akkommodation genau unterrichtet sein, was auf der Höhe einer Morphinvergiftung oft nicht leicht ist; ferner muß er die Fähigkeit besitzen oder durch Vorübungen erwerben, zur Gewinnung der Alveolarluftprobe seine Lungen jedesmal in gleichem Maße auszupressen. Versuchspersonen, bei denen solche Vorübungen schlecht übereinstimmende Werte ergaben, wurden ausgeschaltet; auch sonst wurden die Ergebnisse unserer Versuche durch blinde Proben (Einspritzung von Kochsalzlösung an Stelle von Morphin, Täuschung der Versuchsperson über die beigebrachte Dosis) weitgehend kontrolliert. Im übrigen wurde, wie später des näheren auseinandergesetzt wird, zur Klärung mancher Punkte der Tierversuch herangezogen, namentlich dann, wenn größere Eingriffe notwendig waren.

Bau und Gebrauch des Haldaneschen Apparats können als bekannt vorausgesetzt werden. Zur Messung des Pupillendurchmessers verwendeten wir das Wesselysche Keratometer (28), ein recht handliches Instrument, das $^1/_4$ mm zu schätzen gestattet und für die meist groben Ausschläge in unseren Versuchen im allgemeinen ausreichte[1]). Wir zweifeln nicht daran, daß durch Anwendung eines genaueren Meßinstrumentes noch feinere Zusammenhänge zwischen dem Kontraktionszustand der Iris und der Zusammensetzung der Blutgase aufgedeckt werden könnten.

---

1) Herrn Prof. Birch-Hirschfeld, dem Direktor der hiesigen Augenklinik, sind wir für Beratung bei der Wahl des Instruments und leihweise Überlassung eines Keratometers zu großem Dank verpflichtet.

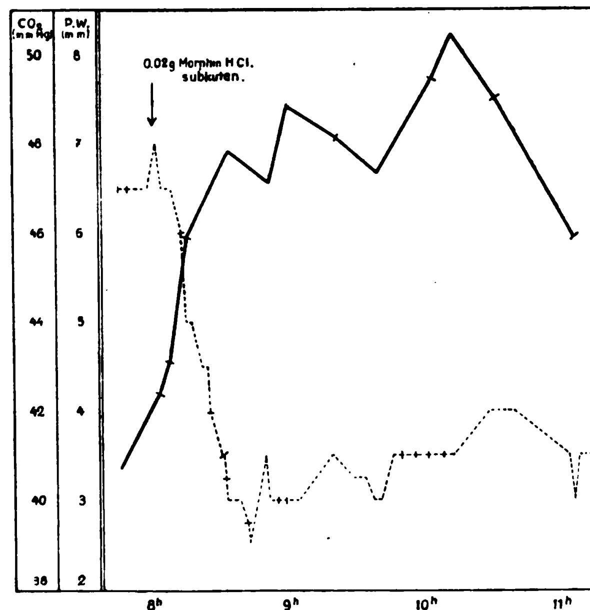
Als Versuchsraum diente ein geräumiges Dunkelzimmer, als Lichtquelle eine Mattbirne, die sich in immer gleicher Entfernung von dem zu untersuchenden Auge befand.

Alle Versuche wurden, teils der Brechwirkung des Morphins bei ungewohnten Personen wegen, teils um die von Dodds (6) beschriebenen Veränderungen der CO_2-Spannung im Verlauf der Verdauung auszuschalten, mehrere Stunden nach einer Mahlzeit oder in ganz nüchternem Zustand angestellt. Nach einer kurzen Vorperiode, in der das Auge sich an die andere Beleuchtung gewöhnen und die Atmung ihren Ruhewert erreichen sollte, wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen, und zwar erst dann, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Messungen für Pupillendurchmesser und Kohlensäuregehalt der Alveolarluft übereinstimmende Zahlen erhalten worden waren.

A. Pupillenveränderungen bei Lähmung des Atemzentrums (Morphin und Chloralhydrat).

1. Pupillenweite und alveoläre CO_2-Spannung unter Morphin beim Menschen.

Morphin wurde in Gaben von 0,003—0,02 g des Chlorhydrats bei ungewohnten Personen subkutan eingespritzt. Das folgende Diagramm (Kurve 1) zeigt die Veränderungen von Pupillenweite und



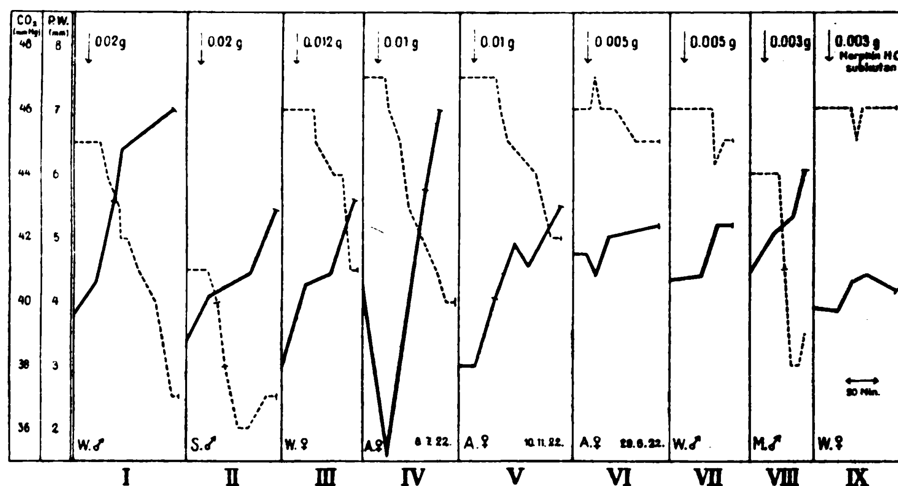
Kurve 1. Versuch 17. Versuchsperson W. Alveoläre CO_2-Spannung und Pupillenweite unter Morphin. —— = alveoläre CO_2-Spannung in mm Hg. ····· = Pupillendurchmesser in mm.

alveolärer CO_2-Spannung unter dem Einfluß des Morphins. Unter Pupillenweite ist, wie auch in den folgenden Kurven, der quere

Durchmesser in Millimetern, unter alveolärer CO_2-Spannung der für 0° und 760 mm Druck unter Abzug der Wasserdampfspannung berechnete Wert in mm Hg zu verstehen.

Die Kurve der Pupillenweite zeigt als Reaktion auf den Schmerz des Einstichs eine flüchtige Erweiterung und dann eine rasch zunehmende Verengerung, die mit mäßigen Schwankungen bis zum Ende des Versuchs andauert. Die CO_2-Spannung der Alveolarluft steigt gleichzeitig mit der beginnenden Pupillenverengerung an und hält sich einige Zeit in der Höhe, um dann, solange die Pupille noch eng ist, wieder erheblich abzusinken. Die zweite Hälfte des Versuchs, in der Pupillenweite und CO_2-Spannung unregelmäßige Schwankungen aufweisen, und in der auf den ersten Blick keine Beziehungen zwischen beiden Kurven gefunden werden können, soll später erörtert werden.

Von einigen anderen Versuchen ist in der folgenden Abbildung (Kurve 2) jeweils der erste Teil dargestellt.



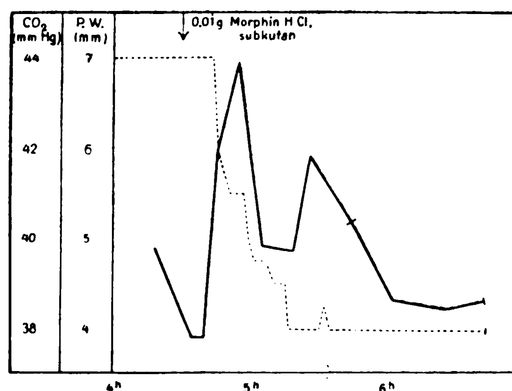
Kurve 2. Alveoläre CO_2-Spannung und Pupillenweite unter Morphin. Bezeichnung wie bei Kurve 1.

In jedem Fall ist zu erkennen, wie mit der beginnenden Kontraktion der Iris die Kohlensäure der Alveolarluft ansteigt. Beide Wirkungen treten genau gleichzeitig ein, schon früh nach hohen, deutlich verzögert nach niedrigen Gaben. Unter Berücksichtigung der verschiedenen, auch zeitlich wechselnden Empfindlichkeit unserer Versuchspersonen finden wir, daß Atmung und Pupille durch höhere Morphingaben stärker beeinflußt werden als durch niedrige, und daß eine Dosis, die nicht mehr auf das Atemzentrum wirkt, auch

die Pupillenweite nicht wesentlich verändert (*IX*). Diese Menge ist auffällig klein; noch durch 3 mg haben wir bei einem kräftigen erwachsenen Mann (*VIII*) eine ausgiebige Atmungslähmung (und Pupillenverengerung) erzielt.

Die Reaktion auf den Schmerz oder wohl eher die Aufregung bei der Injektion ist an der Versuchsperson A. auf die beiden ersten Einspritzungen (*VI* und *IV*) hin — das eine Mal an Pupille und Atmung, das andere Mal nur an der Atmung — zu beobachten; daß auch im letzteren Falle eine Erweiterung der Pupillen vorhanden war, aber übersehen wurde, ist durchaus möglich. Bei der dritten Injektion (*V*) ist keine Reaktion mehr festzustellen.

Im ersten Abschnitt dieser und aller übrigen, hier nicht aufgeführten Versuche bestehen enge Beziehungen zwischen Pupillen- und Atmungswirkung des Morphins, die sich aber, wie Kurve 1 zeigt, in einem späteren Versuchsstadium nicht mehr nachweisen lassen. Ähnliche Unstimmigkeiten zwischen Pupillen- und Atmungswirkung haben wir mehr oder minder stark ausgeprägt fast in jedem Falle gesehen; ein besonders krasses Beispiel bringt die folgende, an einer unserer weiblichen Versuchspersonen gewonnene Kurve (Kurve 3). Daß eine Gabe von 0,01 g Morphinchlorhydrat bei einer



Kurve 3. Versuch 28. Versuchsperson Wo. Alveoläre CO_2-Spannung und Pupillenweite unter Morphin. Bezeichnung wie bei Kurve 1.

an Morphin ungewohnten Person (2. Einspritzung!) nur ein paar Minuten lang das Atemzentrum lähmen sollte, wie aus dem Versuch hervorzugehen scheint, widerspricht all dem, was über die Atmungswirkung des Morphins bekannt ist und weist darauf hin, daß unser Verfahren, den Erregbarkeitszustand des Atemzentrums zu messen, in diesen Fällen zu falschen Ergebnissen führt.

Der Fehler liegt offenbar in dem einzigen subjektiven Moment unserer Methode, in der Gewinnung der Analysenprobe von Alveolarluft. Die Haldanesche Methode gibt ja nur unter der Bedingung einwandfreie Werte, daß die aktive Exspiration am Ende der passiven stets in genau gleicher Weise ausgeführt wird. Unter physiologischen Bedingungen hat dies keine Schwierigkeiten; anders unter der Wirkung des Morphins. Da kann durch überwältigende Müdigkeit, durch Übelbefinden, durch weitgehenden Verlust des Muskelgefühls trotz aller Willensanspannung eine der normalen gleichende Auspressung der Alveolarluft unmöglich gemacht werden. So erklären sich wohl die schwankenden Werte, die wir bei der Bestimmung des CO_2-Gehalts bald früher, bald später gefunden haben, besonders frühzeitig dann, wenn die Beobachtung auf eine starke psychische Beeinflussung der Versuchsperson schließen ließ.

Die Schwankungen der Pupillenweite sind weniger groß, in einigen Fällen kaum angedeutet. Sie wurden namentlich da gefunden, wo der Verlust psychischer Hemmungen unter Morphin sich durch eine kaum beherrschbare Redelust bemerkbar machte.

Um den subjektiven Fehler unserer Versuche auszuschalten, sind wir auf zwei Wegen vorgegangen: einmal haben wir an Stelle der Kohlensäurespannung der Alveolarluft das Kohlensäurebindungsvermögen des Bluts bestimmt, das einen objektiven Maßstab für seinen Kohlensäuregehalt abgibt; ferner wurden Versuche über die Morphinwirkung am Hund angestellt, bei dem durch Gasanalyse des arteriellen Bluts unmittelbare und einwandfreie Werte für die CO_2-Spannung erhalten werden konnten.

2. CO_2-Bindungsvermögen des Bluts nach Morphin beim Menschen.

Uber das Verhalten der CO_2-bindenden Fähigkeit des Bluts nach Morphin liegen mehrere Untersuchungen vor. Hjort und Taylor (16) haben am Hund nach subkutanen Gaben von 10 mg Morphinsulfat/1 kg eine erhebliche Steigerung des CO_2-Bindungsvermögens (der »Alkalireserve«) beobachtet, die stundenlang bestehen blieb. Versuche von Stehle, Bourne und Barbour (25) am Hund, in denen die in der Äthernarkose sonst eintretende Verminderung des Alkaligehalts im Blut bei gleichzeitiger Einverleibung von Morphin nicht nachgewiesen werden konnte, deuten ebenfalls darauf hin, daß unter Morphin allein der Alkaligehalt des Blutes ansteigt. Gauss (12) hat bei Untersuchung des Blutplasmas von Hund, Schaf und Kaninchen nach Morphin einen Anstieg der Alkalireserve fest-

gestellt, am Menschen dagegen in 2 Fällen keine Beeinflussung durch Morphin gefunden. Nun sind solche Untersuchungen am Plasma nicht beweiskräftig, weil unter Umständen die Zunahme des CO_2-Bindungsvermögens auf die Blutkörperchen beschränkt sein kann. In der Tat geht aus den Untersuchungen von Evans (8) hervor, daß der Anteil von Plasma und Blutkörperchen an dem Pufferungsvermögen des Bluts bei verschiedenen Tierarten wesentliche Unterschiede zeigt, und es wäre denkbar, daß etwaige Verschiebungen im Alkaligehalt zwischen Gewebe und Blut sich bei der Untersuchung von Plasma allein dem Nachweis entziehen.

Um die Frage zu entscheiden, ob zu einer Zeit fortgeschrittener Morphinvergiftung, wo die Haldane-Methode scheinbar normale oder sogar unternormale CO_2-Werte ergibt, im Blut eine Steigerung des CO_2-Bindungsvermögens nachweisbar ist, haben wir zwei Versuche am Menschen angestellt.

Das Blut wurde unter möglichst geringer Stauung aus einer Vene der Ellenbeuge in einem festes Natriumoxalat enthaltenden Kölbchen aufgefangen. Zur Bestimmung des CO_2-Bindungsvermögens wurde das Blut im Tonometer mit verschiedenen CO_2-Konzentrationen ins Gleichgewicht gebracht; dann wurde der CO_2-Gehalt des Gasraums mit dem Apparat von Haldane, der des Bluts mit dem Blutgasanalysenapparat von van Slyke ermittelt; eine genaue Beschreibung der Apparate und des Analysengangs findet sich bei Schoen (24). Die auf 0° und 760 mm Luftdruck bezogenen Werte für die CO_2-Kapazität bei verschiedenen CO_2-Spannungen finden sich in den Versuchsberichten; außerdem haben wir der besseren Vergleichbarkeit halber aus den — nicht wiedergegebenen — Kurven des CO_2-Bindungsvermögens den Wert für eine bestimmte Spannung (40 mm) durch graphische Interpolation ermittelt (eingeklammerter Wert).

Versuch 35.

Versuchsperson S.

24. XI. 1922. 11^h 30′: 1. Blutentnahme.

CO_2-Bindungsvermögen:

	CO_2-Spannung der Atmosphäre in mm	CO_2-Gehalt des Blutes in Vol.-%
1.	41,2	62,7
2.	92,7	86,8
3.	151,5	105,0
—	(**40**	**62**)

25. XI. 1922.

Zeit	Pupillen-durchmesser in mm	Alveoläre CO_2-Spannung in mm Hg	Bemerkungen
9h 30′	4,0	37,9	—
9h 35′	—	38,1	—
9h 57′	4,0	—	—
9h 59′	—	—	0,015 g Morphinchlorhydrat subkutan.
10h 07′	4,0	38,7	Unbehagen; Hitzegefühl im Kopf.
10h 10′	3,5	—	Gesicht blaß.
10h 17′	—	41,6	—
10h 20′	3,25	—	—
10h 25′	—	40,6	—
10h 32′	2,5	—	—
10h 37′	2,25	40,7	—
10h 45′	2,0	—	—
10h 50′	—	42,4	—
10h 58′	1,75	—	—
11h 07′	—	38,3	—
11h 17′	1,5	—	—
11h 23′	1,75	—	Gefühl starker Beengung (»Strangulationsgefühl«); Frösteln.
11h 27′	—	41,4	—
11h 35′	—	—	2. Blutentnahme.

	CO_2-Bindungsvermögen bei mm CO_2	Vol.-% CO_2
1.	34,1	60,3
2.	43,0	68,0
3.	87,5	87,2
—	(40	65)

Zeit	Pupillen-durchmesser in mm	Alveoläre CO_2-Spannung in mm Hg	Bemerkungen
11h 46′	2,25	—	—
12h 17′	—	36,7	—
12h 22′	1,75	—	Hautjucken am ganzen Körper, namentlich an der Nasenspitze.
12h 25′	—	41,1	Pause in der Beobachtung. Allgemeinbefinden und Arbeitsfähigkeit nicht sonderlich beeinträchtigt; Essen möglich, allerdings mit mäßigem Appetit.
3h 30′	2,5	—	Unwohlbefinden und Gefühl der Zerschlagenheit.
3h 35′	—	38,3	—
3h 40′	2,5	39,8	—

<table>
<tr><th>Zeit</th><th>Pupillen-durchmesser in mm</th><th>Alveoläre CO_2-Spannung in mm Hg</th><th>Bemerkungen</th></tr>
<tr><td>3h 50′</td><td>—</td><td>—</td><td>3. Blutentnahme.
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">CO_2-Bindungsvermögen</th></tr>
<tr><th></th><th>bei mm CO_2</th><th>Vol.-% CO_2</th></tr>
<tr><td>1.</td><td>21,7</td><td>51,5</td></tr>
<tr><td>2.</td><td>64,6</td><td>73,5</td></tr>
<tr><td>3.</td><td>126,0</td><td>89,5</td></tr>
<tr><td>—</td><td>(40</td><td>68,5)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>6h 15′</td><td>2,75</td><td>—</td><td>Das Übelbefinden ist unter angestrengter Tätigkeit (Gasanalyse) allmählich völlig verschwunden.</td></tr>
<tr><td>6h 20′</td><td>2,5</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>6h 21′</td><td>—</td><td>38,1</td><td>—</td></tr>
<tr><td>6h 30′</td><td>—</td><td>38,1</td><td>Versuch abgebrochen. Subjektiv keine Morphinwirkung mehr.</td></tr>
</table>

Der Versuch zeigt die im ganzen stetigen Veränderungen der Pupillenweite, ferner den Anstieg und die dann folgenden unregelmäßigen Schwankungen der alveolären CO_2-Spannung. Das CO_2-Bindungsvermögen des Gesamtbluts ist schon 1½ Stunden nach der Vergiftung erhöht und steigt im Laufe der nächsten Stunden noch weiter an.

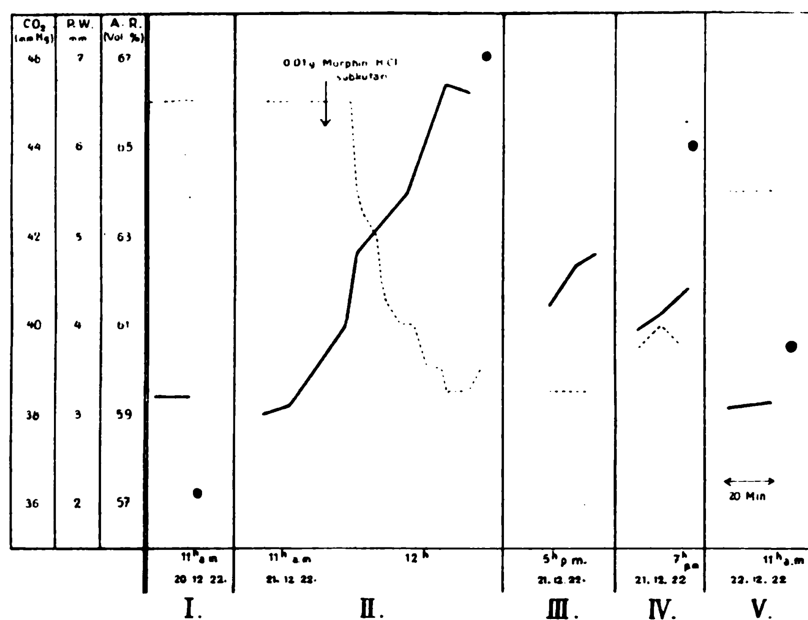
Versuch 66.

Versuchsperson P.

Der zweite Versuch ist in seinen wesentlichen Zügen graphisch wiedergegeben (Kurve 4); in der Figur finden sich außer den Kurven der Pupillenweite und der alveolären CO_2-Spannung die auf eine CO_2-Konzentration von 40 mm bezogenen Werte für die Alkalireserve des Bluts als dicke Punkte. Teil I des Kurvenbilds zeigt die Normalwerte des Vortags; Teil II—IV enthalten die am eigentlichen Versuchstag, Teil V die am Nachtag gewonnenen Werte. Die Zahlen für die CO_2-Bindungskurven der verschiedenen Blutproben sind in der umstehenden Tabelle aufgeführt.

Auch dieser Versuch zeigt, wie unter Morphin das CO_2-Bindungsvermögen, die »Alkalireserve«, des Gesamtbluts ansteigt und selbst 24 Stunden nach der Einspritzung noch deutlich erhöht ist, zu einer Zeit, wo die Messung der alveolären CO_2-Spannung normale Werte ergibt, die Pupille ihre normale Weite aber noch nicht ganz erreicht hat. Wir finden aber schon in früheren Stunden, in denen die Haldane-Bestimmungen häufig unsichere, den normalen sich nähernde

Werte ergeben, einen mächtigen Anstieg des CO_2-Bindungsvermögens. Damit ist objektiv nachgewiesen, daß zu dieser Zeit der CO_2-Gehalt



Kurve 4. Versuch 66. Versuchsperson P. Alveoläre CO_2-Spannung, Pupillenweite und Alkalireserve unter Morphin. Die Punkte ● bedeuten die auf einen CO_2-Druck von 40 mm berechneten Werte des CO_2-Bindungsvermögens in Vol.% CO_2; übrige Bezeichnung wie bei Kurve 1.

CO_2-Bindungsvermögen des Blutes von P.

1. Blutprobe.
Vortag, 11h 05′ a. m.

	bei mm CO_2	Vol.-% CO_2
1.	30,0	51,1
2.	129,0	94,6
3.	157,0	104,3
	(40	57)

2. Blutprobe.
Haupttag, 12h 33′ p. m.

	bei mm CO_2	Vol.-% CO_2
1.	30,8	59,0
2.	68,1	85,1
3.	149,1	103,7
	(40	67)

3. Blutprobe.
Haupttag, 7h 05′ p. m.

	bei mm CO_2	Vol.-% CO_2
1.	29,2	57,9
2.	147,2	106,2
	(40	65)

4. Blutprobe.
Nachtag, 11h 08′ a. m.

	bei mm CO_2	Vol.-% CO_2
1.	26,1	48,9
2.	85,4	85,8
3.	146,3	104,5
	(40	60,5)

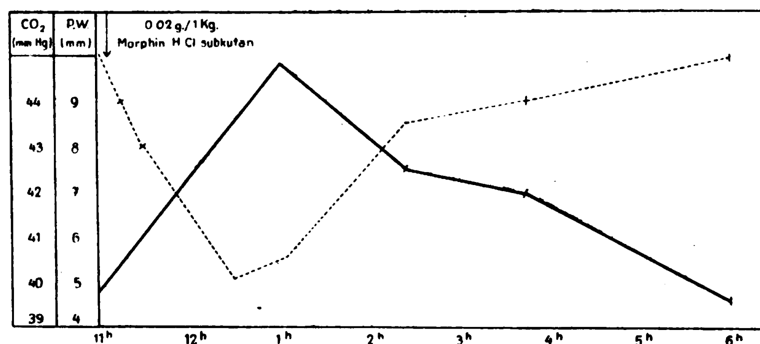
des Bluts gesteigert ist, daß also die früher besprochenen Unstimmigkeiten zwischen Kontraktionszustand der Iris und CO_2-Spannung durch den Fehler bei der Entnahme der Alveolarluftprobe erklärt werden können.

3. Pupillenweite und CO_2-Gehalt des arteriellen Bluts unter Morphin beim Hund.

Versuch 74.

5. I. 1923.

Hündin von 8,5 kg Körpergewicht erhält um $11^h\,00'$ 0,17 g Morphinchlorhydrat (0,02 g/1 kg) subkutan und fällt bald in Schlaf, aus dem sie nach $1^1/_2$ Stunden nur schwer zu erwecken ist. Schon $2^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung ist die Schlaftiefe deutlich vermindert, nach $3^1/_2$ Stunden ist das Tier wach. Vor und nach der Einverleibung des Morphins wurden durch Punktion des linken Ventrikels mit einer etwas Natriumoxalat enthaltenden Spritze Proben arteriellen Blutes (je 1 ccm) gewonnen; in ihnen wurde der CO_2-Gehalt mit Hilfe des van Slykeschen Blutgasanalysenapparates ermittelt. In der beigefügten Figur (Kurve 5) sind die Veränderungen des Pupillendurchmessers und der arteriellen CO_2-Spannung (auf 0° und 760 mm reduziert) wiedergegeben.



Kurve 5. Versuch 74. CO_2-Spannung des arteriellen Blutes (——) und Pupillenweite (······) unter Morphin beim Hund.

Dieser Versuch zeigt nun ganz klar, wie der maximalen Iriskontraktur die maximale CO_2-Spannung zugeordnet ist, und wie zu gleicher Zeit Pupillenweite und CO_2-Spannung ihr normales Maß wieder erreichen. Hier fallen alle die Momente weg, die den Versuch am Menschen störend beeinflussen, und der Gedanke lag deshalb nahe, die Untersuchungen am Hund weiterzuführen. Wie uns weitere Versuche gezeigt haben, liegen die Verhältnisse aber auch bei diesem Versuchstier recht verwickelt.

Wir haben bei einem anderen Tier, einem Rüden von 10,5 kg Körpergewicht, nach subkutaner Einspritzung von 0,01 g Morphinchlorhydrat/

1 kg Pupillenverengerung festgestellt, die etwa dieselben Grade erreichte und vielleicht etwas später abklang als in dem erwähnten Versuch; Blutgasanalysen wurden nicht ausgeführt. Eine zweite Einspritzung derselben Morphingabe 4 Tage später brachte eine wesentlich verminderte Pupillenwirkung, dann aber, etwa 6 Stunden nach der Injektion, eine Erweiterung der Pupille bis zum Maximum, begleitet von motorischer Erregung und starker Atmungsbeschleunigung. Der Pupillenverengerung (von 10 auf 5 mm) entsprach eine Steigerung der CO_2-Spannung im Arterienblut von 40,9 auf 42,8 Volumprozent, dem Stadium der Erregung mit erweiterter Pupille ein Absinken des CO_2-Bindungsvermögens unter den Normalwert vor der Einspritzung (berechnet für 40 mm: 59,2 gegen normal 65,5% CO_2).

Es besteht demnach ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Wirkung der ersten und einer folgenden Morphingabe auf Atemzentrum und Pupille; im ersten Falle treten nur Atemlähmung und Miosis auf, im zweiten daran sich anschließend Atmungserregung und Pupillenerweiterung. Dieser Befund schließt, wenn man nicht über sehr großes Tiermaterial verfügen kann, die Verwendung von Hunden für vergleichende Versuchsreihen über Morphinwirkung aus.

Die Beobachtung ist aber theoretisch recht interessant, weil sie einen Beitrag zur Kenntnis einer schon bekannten, aber wenig beachteten Erscheinung liefert, daß nämlich der Hund auf erste Gaben eines wohldefinierten Giftes völlig anders reagieren kann als auf alle folgenden: wir erinnern an den Schrei nach der intravenösen Einspritzung von Morphin und an die Krämpfe nach Verfütterung von Kampfer.

4. Die Bedeutung der Alkaliverschiebung im Körper durch Morphin.

Die Veränderung, die das CO_2-Bindungsvermögen des Blutes unter Morphin erleidet, verdient noch eine besondere Besprechung. Sie steht offenbar in engem Zusammenhang mit der Lähmung des Atemzentrums und ist wohl als ein regulatorischer Vorgang aufzufassen: Infolge der verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums steigen der CO_2-Gehalt des Bluts und damit seine Azidität an; durch Austausch mit den Geweben — Abgabe von Anionen, Aufnahme von Kationen — wird die Wasserstoffionenkonzentration des Bluts der physiologischen wieder genähert. Dieser Zustand der »kompensierten Alkalose« besteht nur auf der Höhe der Morphinwirkung; wird das Atemzentrum frei, dann geht die Entfernung der Kohlensäure aus dem Blut rascher vor sich als die Verminderung der Alkalireserve, und die Wasserstoffionenkonzentration sinkt unter die Norm, eine

Tatsache, die z. B. von Gauss (12) in seinen Tierversuchen regelmäßig festgestellt worden ist. Im Stadium der Erholung von Morphin besteht demnach eine »unkompensierte Alkalose«, ein Zustand, der schon wegen seiner Beziehungen zu den Problemen der Tetanie und überhaupt der Ca-Ionenwirkung hohes Interesse bietet. Wir wollen die Frage, inwieweit die »Abstinenzerscheinungen« nach Morphin als Ausdruck der Alkalose aufgefaßt werden können, hier noch nicht erörtern. Nur ein Symptom der abklingenden Morphinwirkung, die Steigerung der Hautempfindlichkeit, kann schon mit hinreichender Sicherheit auf die Alkalivermehrung im Blut bezogen werden, wobei dahingestellt sein mag, ob eine unmittelbare Alkaliwirkung oder eine mittelbare — auf dem Umwege über die Verminderung der Ca-Ionen — vorliegt. Diese Auffassung findet eine gute Stütze in dem sicheren und beinahe augenblicklichen Erfolg, mit dem wir fast unerträgliches Hautjucken und urtikariaartige Eruptionen bei einer unserer Versuchspersonen in einem Falle durch Calciumchlorid, in einem späteren durch Ammoniumchlorid beseitigen konnten.

5. Pupillen- und Atmungswirkung des Morphins bei der Katze.

Die bisher geschilderten Versuche am Menschen und Hund haben in ihrem Ganzen ergeben, daß Morphin immer da Miosis erzeugt, wo es durch seine Wirkung auf das Atemzentrum unmittelbar oder mittelbar — durch Vermehrung des CO_2-Bindungsvermögens — die CO_2-Spannung im Blute steigert. Bei Katzen erzeugt Morphin nun bekanntlich keine Miosis, sondern unter Umständen sogar Mydriasis. Wir haben einige Versuche an dieser Tierart angestellt, um uns über etwaige Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutgase nach Morphin zu unterrichten.

Den Tieren wurde unter etwas Äther aus einer Karotis Blut zur Bestimmung von CO_2, O_2 und CO_2-Bindungsvermögen entnommen. Die Halswunde wurde mit Klammern geschlossen, dann wurden die Tiere befreit und erhielten eine subkutane Injektion von 0,02 g Morphinchlorhydrat.

In jedem Falle beobachteten wir die für die Katze typische Morphinwirkung, lebhafteste Erregung, daneben eine Erweiterung der Pupille von einem Querdurchmesser von 6—6,5 mm im zerstreuten Tageslicht auf das Maximum. Die auf 0° und 760 mm Luftdruck umgerechneten Blutgaswerte von 2 Versuchen finden sich in folgender Tabelle. Für das CO_2-Bindungsvermögen fanden wir stets eine mächtige Abnahme; Zahlen dafür haben wir in die Tabelle nicht

aufgenommen, weil bei den kleinen Tieren die zweimalige Entnahme größerer Blutmengen mit der Verdünnung einen schwer übersehbaren Faktor hinzubringt.

Katze Nr.	Gewicht in g	O_2 im arteriellen Blut (Vol.-%) vor Morphin	nach Morphin	CO_2 im arteriellen Blut (Vol.-%) vor Morphin	nach Morphin	rote Blutkörperchen in 1 cbmm zu Beginn des Versuchs	am Ende des Versuchs
2	1920	16,5	14,0	37,2	30,4	4,84 Mill.	4,57 Mill.
3	1500	16,0	14,5	35,6	33,9	5,45 »	5,19 »

Bei der Katze entspricht also der Erweiterung der Pupille eine Abnahme der CO_2-Spannung (und des CO_2-Bindungsvermögens) im Blut; die Verhältnisse liegen hier genau umgekehrt wie beim Menschen.

6. Die Wirkung von Chloralhydrat auf Pupille und Atmung.

Mit Chloralhydrat haben wir nur 2 Versuche am Menschen angestellt. Dabei hat sich nach peroraler Zufuhr von 2,0 g bzw. 2,5 g nur eine unbedeutende Wirkung auf Pupille und Atmung feststellen lassen. In beiden Fällen gingen der Pupillenverengerung und dem Anstieg der alveolären CO_2-Spannung ein Absinken der letzteren und leichte Erweiterung der Pupillen voraus. Wir möchten aus den nur wenig oberhalb der Fehlergrenze unserer Methoden liegenden Schwankungen keine Schlüsse ziehen, sondern erwähnen diese Versuche aus einem anderen Grund: Schon bei den Morphinversuchen hatten wir die alte Erfahrung bestätigen können, daß die Miosis auch dann eintritt, wenn kein Schlafbedürfnis sich geltend macht; hier bei Chloralhydrat finden wir im Gegenteil recht ausgesprochene Schlaflust zu einer Zeit, wo die Pupille nicht oder kaum verengert ist. Wir müssen uns damit begnügen, diese Tatsache festzustellen; eine Auswertung für die Entscheidung der Frage, ob die Großhirnrinde beim Zustandekommen der Morphinmiosis beteiligt ist, wäre nur möglich, wenn wir die — bei unseren unzulänglichen Kenntnissen vom Wesen des Schlafes voreilige — Annahme machen wollten, daß die Schlafsucht einen niedrigen Grad des Schlafes selbst darstellt.

B. Die Pupillenweite bei ungenügender und bei übermäßiger Ventilation.

In den bisher erwähnten Versuchen war nachgewiesen worden, daß die Pupillen unter Morphin bei erhöhtem Kohlensäuregehalt des

Blutes immer verengert gefunden werden, unbeeinflußt oder erweitert, wenn der Kohlensäuregehalt normal oder herabgesetzt ist. Man könnte nun beide Wirkungen unmittelbar auf das Morphin beziehen und annehmen, daß die Wirkung des Alkaloids auf die zentralen Apparate der Iris ebensolange andauert wie die auf das Atemzentrum. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß die Pupillenverengerung — wie in den Versuchen am Menschen — die Lähmung des Atemzentrums erheblich überdauern kann, eine Tatsache, die durch die Annahme einer länger währenden Bindung des Morphins an die Zellen des Iriszentrums kaum befriedigend erklärt wird. Immerhin erschien es wünschenswert, das Verhalten der Pupille auch in solchen Fällen zu untersuchen, wo eine Anreicherung der Kohlensäure im Blut ohne Beeinflussung des Atemzentrums zustande kommt.

1. Das Verhalten der Pupille bei mäßigen Graden von Erstickung durch Anhäufung von Kohlensäure im Blut.

Die einfachste Methode, die Kohlensäure im Blut anzureichern — Anhalten des Atems — erwies sich nicht als zweckmäßig für unsere Versuche, da die Aufmerksamkeit der Versuchsperson dabei in rasch steigendem Maße auf die Unterdrückung der Atmung hingelenkt, und dadurch die Beobachtung der Pupillen sehr erschwert wird. Wir sind deshalb bald dazu übergegangen, die Luft eines kleinen Spirometers[1]) ein- und ausatmen zu lassen; dabei reichert sich die Kohlensäure schnell an. Das Erstickungsgefühl stellt sich hier natürlich auch ein, aber nicht so plötzlich wie beim Atemanhalten, so daß die Messung des Pupillendurchmessers im allgemeinen keine Schwierigkeiten machte. War die CO_2-Konzentration in der Atemluft unerträglich geworden, dann wurde die Alveolarluft nach Haldane aufgefangen und analysiert.

Was zunächst die CO_2-Spannung der Alveolarluft anlangt, so zeigte sie auf der Höhe der Erstickung einen Anstieg um durchschnittlich 10 mm Hg. Das Verhalten der Pupille war kein einheitliches, selbst bei derselben Versuchsperson in unmittelbar aufeinanderfolgenden Versuchen. In einem Teil der Fälle begann die Pupille, nachdem das Erstickungsgefühl schon recht deutlich geworden war, sich anfangs langsam und erst gegen Ende des Versuchs schneller um einen erheblichen Betrag (bis zu 2 mm) zu verengern. Bei einer zweiten Gruppe von Versuchen erfolgte bald nach Beginn der Spirometeratmung eine geringfügige Erweiterung der Pupille, an die sich dann die Verengerung anschloß; bei einer

1) Der Direktor des physiologischen Instituts, Herr Prof. Weiß, hatte die große Freundlichkeit, uns ein passendes Spirometer leihweise zur Verfügung zu stellen, wofür ihm auch hier bestens gedankt sei.

dritten Gruppe endlich war die Pupille bei der zwangsmäßigen Beendigung des Versuchs erweitert, nachdem sie vorher um den Ausgangswert geschwankt hatte, ohne ihn meßbar zu unterschreiten.

Wir sind der Meinung, daß da, wo Pupillenerweiterung als Folge der Erstickung beobachtet wird, eine Erregung der Dilatatorzentren — sei es durch den CO_2-Reiz, sei es durch psychische Einflüsse wie das Angstgefühl beim Lufthunger — hinzutritt. Versuche zur Stützung dieser Annahme haben bis jetzt zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Wir möchten deshalb für die vorliegende Frage über den Zusammenhang zwischen Pupillenweite und CO_2-Spannung des Blutes nur die Versuche der ersten Gruppe verwerten, aus denen hervorgeht, daß Zunahme der Kohlensäure im Blut durch einfache Stauung ohne eine Veränderung im Erregbarkeitszustand des Atemzentrums von einer Verengerung der Pupille begleitet wird.

2. Verhalten der Pupille bei übermäßiger Atmung.

Durch willkürliche, über den Bedarf gesteigerte Atmungstätigkeit (»forcierte Atmung«) läßt sich die CO_2-Spannung des Blutes in kurzer Zeit auf einen niedrigen Stand herunterdrücken. Um Veränderungen der Pupillenweite in diesem Zustand festzustellen, haben wir unsere Versuchspersonen im Takt eines Metronoms möglichst tiefe Atembewegungen (9 oder 18 in 1 Minute) ausführen lassen und dauernd die Pupille beobachtet. Die Atmung konnte wegen der starken subjektiven Beschwerden — Kribbeln und tonische Starre in den Gliedmaßen, Hautjucken, in einzelnen Fällen Kieferklemme, einmal typische Pfötchenstellung der Hände, also der Symptome der Tetanie (vgl. dazu Grant und Goldman 13) — nur für kurze Zeit (3—8 Minuten) kräftig durchgeführt werden. Am Ende des Versuchs wurde eine Probe von Alveolarluft zur Analyse entnommen.

Die Bestimmungen ergaben stets eine mächtige Verminderung der CO_2-Spannung (in einem Falle auf die Hälfte). Wir möchten unseren Zahlenwerten keine besondere Bedeutung beilegen, weil bei den außerordentlich erschöpften Versuchspersonen eine regelrechte Auspressung der Alveolarluft unmöglich erscheint, und es mindestens fraglich ist, ob in der kurzen Zeit sich ein Gleichgewicht zwischen den CO_2-Spannungen von Lungenluft und Blut einstellen konnte; wir können aber aus unseren Bestimmungen ungefähr einen Anhaltspunkt für das Maß der erzielten Akapnie gewinnen.

Die Versuche haben ergeben, daß die Verminderung der Blutkohlensäure durch angestrengte Atmung regelmäßig begleitet ist von

einer Erweiterung der Pupille, die je nach dem Grad der erreichten Akapnie 1—2 mm beträgt. Während der auf die übermäßige Atmung folgenden Apnoe kehrt die Pupillenweite schnell wieder auf den Ausgangswert zurück.

Besonders deutlich ist die Wirkung übermäßiger Ventilation auf die miotische Pupille bei der Morphinvergiftung. Hier, wo die CO_2-Spannung im Blut über die Norm gesteigert ist, genügt oft schon ein tiefer Atemzug, um eine meßbare Erweiterung der Pupille zu bewirken. Damit hängt offenbar der oben (S. 196) erwähnte Befund zusammen, daß unsere Ergebnisse bei der Messung der Pupillenweite dann erheblich schwankten, wenn unsere morphinisierten Versuchspersonen das ihnen auferlegte Stillschweigen immer wieder durchbrachen. Der Ausgangswert der Pupillenweite konnte nie erreicht werden, wohl deshalb nicht, weil unter Morphin die für eine übermäßige Ventilation notwendige Anspannung schwer aufgebracht werden kann; immerhin sind die Ausschläge recht beträchtlich (z. B. von 3 auf 6 mm).

3. Das Verhalten der Pupille bei der auf übermäßige Ventilation folgenden Einatmung von Kohlensäure.

Um die Frage der Kreislaufsbeeinflussung durch den mechanischen Faktor der übermäßigen Ventilation auszuschalten, haben wir auf der Höhe der Akapnie, wenn eine deutliche Pupillenerweiterung bestand, ohne Änderung des Atemtypus ein CO_2-Luftgemisch aus dem Spirometer einatmen lassen. Fast im Augenblick der CO_2-Einatmung erfolgt eine blitzartige Verengerung der Pupille, und zwar ohne Ausnahme bei allen Versuchspersonen, auch bei denen, die auf Erstickung allein mit vorübergehender oder dauernder Mydriasis reagiert hatten. Dieser einfache Versuch zeigt deutlich, wie CO_2-Verminderung und Pupillenerweiterung, CO_2-Vermehrung und Pupillenverengerung Hand in Hand gehen.

C. Die Pupillenweite bei Veränderungen im Blutalkaligehalt.

Noch auf eine andere Art ist es möglich, den Gehalt des Blutes an Kohlensäure experimentell zu verändern, nämlich dadurch, daß man sein CO_2-Bindungsvermögen, d. h. den Blutalkaligehalt, steigert oder vermindert; auch in diesem Fall wird die Erregbarkeit zentraler Apparate nicht unmittelbar beeinflußt.

1. Versuche an Menschen.

Davies, Haldane und Kennaway (5) und Haldane (14) haben jüngst gezeigt, daß man beim Menschen ohne Gefahr durch Zufuhr

von Alkali oder Säure (Ammoniumchlorid) in kurzfristigen Versuchen Veränderungen der CO_2-Bindungsfähigkeit des Blutes hervorrufen kann, die sich durch Analyse der Alveolarluft deutlich nachweisen lassen. Wir haben die Versuche dieser Forscher wiederholt und dabei gleichzeitig auf das Verhalten der Pupillen geachtet.

a) Alkalivermehrung durch Bikarbonatzufuhr.

Um die Alkalireserve deutlich zu vermehren, haben wir damit begonnen, 50 g Natriumbikarbonat auf einmal einzunehmen, aber dabei neben häufigen Durchfällen eine solche Auftreibung des Magens mit Kohlensäure erzielt, daß die Atmung und die Gewinnung von Alveolarluft wesentlich behindert wurden; in einem anderen Versuch traten nach 30 g Bikarbonat Übelkeit und Erbrechen ein. Es zeigte sich jedoch, daß noch kleinere Gaben genügen, um die CO_2-Spannung des Blutes erkennbar zu steigern, und daß sich die subjektiven Beschwerden durch mehrmalige Verabreichung kleiner Gaben (5—10 g) vermeiden lassen.

Unter diesen Bedingungen ist es uns gelungen, gleichzeitig mit der Zunahme der alveolären CO_2-Spannung eine zwar geringe, aber unverkennbare Verengerung der Pupillen festzustellen.

Versuch 56.

Versuchsperson A. 15. VII. 1923.

Zeit	Alveoläre CO_2-Spannung in mm Hg	Pupillen-durchmesser in mm	Bemerkungen
9^h 50′	39,8	7,5	—
9^h 58′	40,1	7,5	—
10^h 05′	—	7,5	10 g $NaHCO_3$ per os.
10^h 12′	40,0	7,5	—
10^h 30′	41,0	7,5	5 g $NaHCO_3$ per os.
10^h 48′	43,0	7,5	—
11^h 02′	42,8	7,25	—
11^h 14′	—	—	5 g $NaHCO_3$ per os.
11^h 18′	—	7,0	—
11^h 24′	44,4	7,0	—
11^h 33′	—	7,25	—
11^h 36′	42,2	7,5	—
11^h 58′	41,8	7,5	—

b) Alkaliverminderung durch Zufuhr von Ammoniumchlorid.

Um das Kohlensäureverbindungsvermögen des Blutes herabzusetzen, haben wir nach dem Vorschlag von Haldane (14) Ammoniumchlorid in 2,5 %iger Lösung verabreicht. Hier machten sich störende Nebenwirkungen noch in höherem Maße bemerkbar als bei den Bikarbonatver-

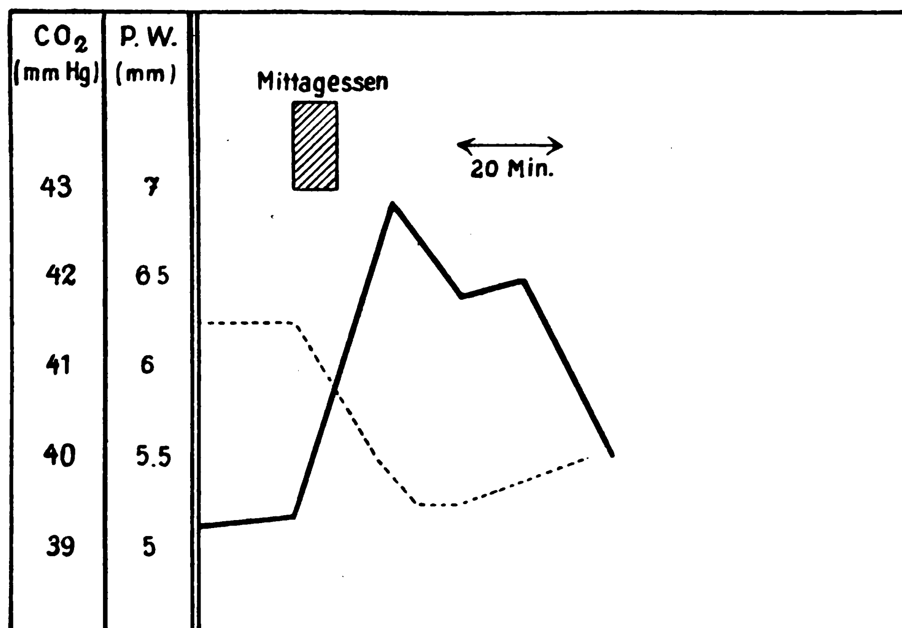
suchen; der Geschmack des Salzes ist so widerlich, daß das Trinken der erforderlichen Menge von 200—400 ccm regelmäßig nach kürzerer oder längerer Zeit Übelkeit und Erbrechen zur Folge hatte. Die mit der Übelkeit einhergehende Atmungserregung bewirkt an sich schon ein Absinken der CO_2-Spannung.

Von allen unseren Versuchen ist nur das Anfangsstück eines einzigen verwertbar, in dem wir — geraume Zeit vor dem Eintritt von Übelkeit und Erbrechen — auf 10 g NH_4Cl ein Absinken der CO_2-Spannung von 39,6 auf 34,8 mm und gleichzeitig eine Erweiterung der Pupille von 6,5 auf 7 mm beobachten konnten.

c) Alkaliveränderungen im Verlauf der Verdauung.

Nach den Untersuchungen von Dodds (6) ist die Aufnahme größerer Nahrungsmengen gefolgt von einer der Salzsäuresekretion ins Mageninnere entsprechenden Alkalivermehrung des Blutes und in einem späteren Stadium von einer Alkaliverminderung, die mit dem Höhepunkt der Pankreassekretion zusammenfällt. Die Verschiebung der Alkalireserve prägt sich in der CO_2-Spannung der Alveolarluft deutlich aus.

Wir haben diese Feststellungen in mehreren Versuchen bestätigen können; der Mittagsmahlzeit folgt regelmäßig ein erheblicher Anstieg der alveolären CO_2-Spannung (um 3—6 mm Hg). Dem Maximum der CO_2-Spannung entspricht nun ganz regelmäßig eine deutlich er-



Kurve 6. Versuch 107. Versuchsperson We. Alveoläre CO_2-Spannung und Pupillenweite in der Verdauungsperiode. Bezeichnung wie bei Kurve 1.

kennbare Verminderung der Pupillenweite um 0,5—1 mm; vgl. die beistehende Kurve (Kurve 6).

Das Gegenstück zu dieser »physiologischen Verdauungsmiosis«, eine Erweiterung der Pupille im Stadium der Dünndarmverdauung, haben wir nicht feststellen können, wohl deshalb, weil die Ausschläge nach der Seite der Azidose wenigstens bei unseren Versuchspersonen nur gering oder überhaupt nicht nachweisbar waren.

2. Versuche am Kaninchen.

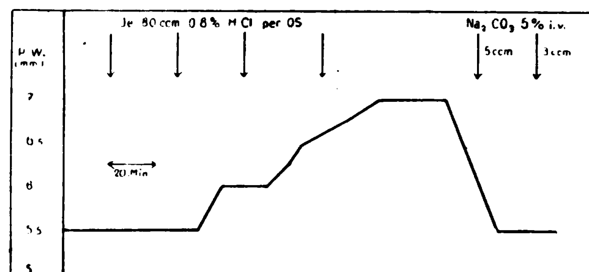
Wie bei Morphin haben wir es auch hier für nötig befunden, die subjektiven Faktoren durch Heranziehung des Tierversuchs sicher auszuschalten. Wir haben die folgenden Untersuchungen an Kaninchen angestellt, weil es bei dieser Tierart ziemlich leicht gelingt, die CO_2-Bindungsfähigkeit ihres Blutes zu beeinflussen.

Die Beobachtung der Pupille erfordert besondere Aufmerksamkeit; so muß auf stets gleiche Beleuchtung und gleiche Kopfhaltung der Tiere geachtet werden. In den Fällen, in denen die Tiere nicht aufgebunden waren, wurde die Messung der Pupille mit dem bloßen Auge in der Weise vorgenommen, daß ein Streifen Millimeterpapier in kurzer Entfernung vor das Auge gehalten wurde; bei den aufgebundenen Tieren geschah die Beobachtung durch das in einem Stativ passend fixierte Keratometer.

a) Alkaliverminderung durch perorale Salzsäurezufuhr.

In Anlehnung an die bekannten Versuche von Walter (26) haben wir bei Kaninchen, die ein paar Tage vorher nur Hafer bekommen hatten, durch Eingießen von 0,8% iger Salzsäure in mehreren Einzelgaben von je 80 ccm eine Azidose erzeugt. Um deutliche Ausschläge zu erhalten, mußten bis zu 5 solcher Säuregaben innerhalb kurzer Zeit — 2—3 Stunden — verabreicht werden. Die Tiere wurden schnell apathisch und saßen zusammengekauert da, erwachten aber auf intravenöse Sodazufuhr sofort wieder zu ihrer ursprünglichen Lebhaftigkeit.

Vier derartige Versuche ergaben übereinstimmend eine deutliche Pupillenerweiterung im Verlauf der Säurevergiftung um 2—2,5 mm,



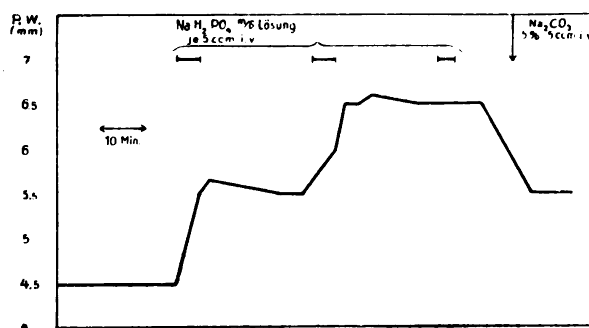
Kurve 7. Versuch 59. Kaninchen von 2225 g Gewicht. Pupillenweite unter dem Einfluß in den Magen eingeflößter Salzsäure.

die im Augenblick der intravenösen Einspritzung von Sodalösung blitzschnell wieder zurückging. Einer dieser Versuche ist in Kurve 7 dargestellt.

b) Alkaliverminderung durch intravenöse Einspritzung von saurem Phosphat.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde den Tieren, um eine rasche Veränderung im Blutalkali hervorzurufen, nach dem Vorbild von Fleisch (10) primäres Natriumphosphat in blutisotonischer Lösung (m/6) intravenös beigebracht. Die Tiere waren aufgebunden. Eine in einer Ohrenvene befestigte Kanüle stand mit einer Bürette in Verbindung, aus der die Phosphatlösung nach Lüften einer Schlauchklemme langsam einströmte; dadurch wurde eine reflektorische Beeinflussung der Pupille durch schmerzhafte Reize während des eigentlichen Versuchs vermieden.

Wie aus den Untersuchungen von Fleisch hervorgeht, tritt nach intravenöser Infusion von saurem Phosphat eine erhebliche Verminderung der Blutkohlensäure auf. Wir haben in unseren Versuchen, von denen einer in untenstehender Kurve (Kurve 8) ausführlich mitgeteilt ist, regelmäßig eine der Azidose, bzw. der Verminderung der CO_2-Spannung des Bluts parallel gehende erhebliche Erweiterung der Pupillen beobachtet. Intravenöse Sodazufuhr brachte auch hier, wie in den Versuchen mit Salzsäure eine rasche Verringerung des Pupillendurchmessers.



Kurve 8. Versuch 83. Kaninchen von 2600 g Gewicht. Pupillenweite unter dem Einfluß intravenös eingespritzten sauren Phosphats.

Alle diese Versuche am Menschen nach Bikarbonat- und Salmiakzufuhr, sowie im Verlauf der Verdauung, am Kaninchen nach Salzsäuregaben und nach intravenöser Einspritzung von saurem Phosphat und Soda zeigen übereinstimmend, daß jedesmal, wenn der CO_2-Gehalt des Blutes sinkt, die Pupille sich erweitert, und daß umgekehrt jede Vermehrung der Blutkohlensäure von einer Pupillenverengerung gefolgt ist.

Erörterung.

Wenn wir die mitgeteilten Versuche zusammenfassend betrachten, so sehen wir, daß jede Steigerung der CO_2-Spannung des Bluts, mag sie durch verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums, durch freiwillige Erstickung oder durch Vermehrung CO_2-bindenden Alkalis entstanden sein, mit einer Verengerung der Pupillen einhergeht, und daß eine Verminderung der CO_2-Spannung von einer Erweiterung der Pupillen begleitet ist. Wir halten damit die Auffassung, von der wir ausgegangen sind, für genügend gestützt, um einen kausalen Zusammenhang anzunehmen: Die Weite der Pupillen wird — außer durch andere, bekannte Faktoren — bestimmt durch die CO_2-Spannung des Bluts, derart, daß das Zentrum des Irisschließmuskels durch Vermehrung der Kohlensäure über die Norm erregt, durch Verminderung gelähmt wird. Damit findet die Morphinmiosis ihre Deutung; aber auch die enge Pupille des Schlafenden läßt sich auf diese Weise erklären, nachdem jüngst von Baß und Herr (1), sowie von Endres (7) eine Steigerung der alveolären CO_2-Spannung im Schlaf einwandfrei festgestellt worden ist. In diesem Zusammenhang müssen ferner die Beobachtungen über das Verhalten der Pupillen bei Cheyne-Stokesscher Atmung (Leube (19), Filehne (9)) erwähnt werden. Bei diesem Zustand ist die Pupille in der Atmungsperiode eng, in der Atempause weit.

Ein entgegengesetztes Verhalten der Pupille zeigt allerdings ein von Robertson (23) mitgeteilter Fall von Cheyne-Stokesscher Atmung, dessen Beschreibung uns im Original nicht zugänglich war. Die klassischen Untersuchungen des jungen Kussmaul (18) über den Einfluß der Erstickung auf die Pupillenweite scheinen geeignet, hier einen Schlüssel zu liefern. Kussmaul hat nämlich gezeigt, daß nach Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn beim Kaninchen die Pupille sich zuerst verengert, dann maximal erweitert, um mit dem Tod des Tieres sich wieder zu verkleinern. Kussmaul hat völlig darauf verzichtet, seine Versuche zu deuten; uns erscheint folgende Erklärung einleuchtend: Das erste Stadium der Verengerung ist die Folge der Erregung des Sphinkterzentrums durch die Kohlensäure. Im zweiten Stadium der Erweiterung gewinnt die Erregung des sympathischen Dilatatorzentrums die Oberhand; gleichzeitig wird das Sphinkterzentrum durch die übermäßige CO_2-Konzentration gelähmt. Im dritten Stadium, der agonalen oder postmortalen Verengerung, wird auch das Sympathikuszentrum durch die Kohlensäure gelähmt; vielleicht sind auch Leichenveränderungen — Totenstarre des Irismuskels — an der Verengerung beteiligt.

Nach diesen Versuchen sind eigentlich 2 Typen der Pupillenschwankung bei Cheyne-Stokesscher Atmung zu fordern: je nachdem, ob das

Atemzentrum mehr oder minder schwer geschädigt ist, wird die CO_2-Spannung des Blutes in der Atempause mehr oder weniger hoch ansteigen, also das Oculomotorius- oder das weniger empfindliche Sympathikuszentrum erregen. Beide Typen können natürlich hintereinander an einem Kranken beobachtet werden; es müßte auch gelingen, durch zentral angreifende atmungserregende oder atmungslähmende Gifte den einen Typus in den anderen überzuführen. Wir wären dankbar, von klinischer Seite eine Bestätigung oder Widerlegung unserer Auffassung zu erfahren.

Pupillenverengerung tritt immer dann ein, wenn die CO_2-Spannung des Blutes ansteigt, gleichgültig, ob dabei seine wahre Azidität vermehrt ist, wie etwa auf der Höhe der Morphinwirkung und der Atemverhaltung, oder ob sie unter der Norm liegt wie in den verschiedenen Beispielen von Alkalose; demnach wäre die vermehrte CO_2-Spannung, nicht die vermehrte Wasserstoffkonzentration als Reiz für das Sphinkterzentrum aufzufassen. Zu durchaus entsprechenden Ergebnissen sind in einer sehr schönen, uns leider erst bei der Niederschrift unserer Versuche bekannt gewordenen Arbeit Dale und Evans (4) gekommen, als sie den Einfluß der Blutkohlensäure auf das Gefäßnervenzentrum untersuchten.

Genau genommen sind es freilich nicht die Veränderungen der Blutzusammensetzung, sondern Veränderungen in den Zellen des Zentrums selbst, die seinen Erregungszustand bestimmen. Diese Unterscheidung ist wichtig; daß sie nicht immer gemacht wurde, hat bei der Erörterung der chemischen Atmungssteuerung vielfach zu Mißverständnissen geführt. Um diesen besser gekannten Mechanismus als Beispiel zu wählen — es ist keineswegs eine bestimmte Blutzusammensetzung, die das Atemzentrum erregt, sondern es sind die Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Nervenzellen selbst, durch die das Atemzentrum in seiner Funktion beeinflußt wird. Ein klarer Beweis für diese Behauptung ist die Dyspnoe bei Blutverlust, etwa nach Durchschneidung der Halsgefäße, wo überhaupt kein Blut das Zentrum durchströmt. Der wechselnde Erregungszustand der Zellen des Atemzentrums hängt nun aller Erfahrung nach in der Hauptsache zusammen mit der in ihnen jeweils vorhandenen Wasserstoffionenkonzentration. Die C_H in der Nervenzelle wird bestimmt durch das Zusammenwirken von 3 Faktoren, die Entstehung von $H^{\cdot}$ im Stoffwechsel der Zelle, die Abgabe von $H^{\cdot}$ an das vorbeiströmende Blut, bzw. die Gewebslymphe und die Aufnahme von $H^{\cdot}$ aus dem Blut in die Zelle. Über den Anteil des 1. Faktors an Veränderungen der C_H in der Zelle ist kaum etwas bekannt; Austritt und Eintritt von $H^{\cdot}$ sind abhängig nicht nur vom Konzentrationsgefälle, sondern auch von der Permeabilität der Zellengrenz-

schicht für dieses Ion. Manches spricht dafür, daß die Form, unter der in der Regel H˙ ausgetauscht wird, das Kohlendioxyd ist, weil ihm die Fähigkeit zukommt, als undissoziiertes Molekül jede Grenzschicht — mag sie nun wässeriger, lipoider oder gasförmiger Natur sein — zu durchsetzen. Einen entsprechenden Mechanismus haben Wieland und Kurtzahn (29) zur Erklärung der bis dahin kaum verständlichen Ätzwirkung der Flußsäure angenommen: die in der wässerigen Lösung reichlich vorhandenen Fluorwasserstoffmoleküle durchdringen die für Ionen undurchlässige Epidermis, gelangen in die Zellen des Coriums und zerfallen in der wässerigen Phase der Zelle in ihre Ionen; diese bewirken durch ihre Reaktion mit Protoplasmabestandteilen Störungen im chemischen Gleichgewicht und damit in der Funktion der Zelle. Ganz ähnlich haben wir uns die Rolle des Kohlendioxyds vorzustellen: es ist eine an sich indifferente Transportform von Ionen, unter denen — im Gegensatz zu Fluorwasserstoff — dem Anion kaum eine große Bedeutung zukommen dürfte.

Von den Beziehungen zwischen C_H und Erregungszustand kann man sich eine Vorstellung machen, wenn man annimmt, daß der Erregung ein Stoffwechselvorgang in der Zelle zugrunde liegt, und daß einer stärkeren Erregung größere chemische Umsetzungen entsprechen. Bei der bekannten Abhängigkeit namentlich katalysierter Reaktionen von der C_H ist es wohl verständlich, daß eine Steigerung der Azidität in der Zelle auf ein Optimum eine Reaktionsbeschleunigung hervorbringt, die sich als Erregung äußert, und daß weitere Vermehrung der Wasserstoffionen die chemischen Umsetzungen hemmt und damit die Zellfunktion lähmt. Das eben erwähnte Optimum ist natürlich nur vom Standpunkt der einzelnen chemischen Reaktion oder Reaktionsgruppe aus betrachtet ein »Optimum«; für die Zelle oder den Gesamtorganismus kann die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit ebenso störend sein wie für eine Symphonie das an sich richtige, aber zu laute Spiel eines Musikers im Orchester.

Was am Beispiel des Atemzentrums ausgeführt worden ist, hat auch für das Zentrum des Sphincter iridis Geltung. Ein Unterschied liegt darin, daß hier die Azidität der Zellen vom Blut aus nur durch Eindringen von CO_2 gesteigert werden kann, während das Atemzentrum unter gewissen Umständen auch auf H˙ zu reagieren vermag — wobei dahingestellt bleiben muß, ob dabei H˙ aus dem Blut in die Zellen des Zentrums eindringt, oder die vermehrte C_H des Blutes den Austritt von CO_2 aus dem Atemzentrum ins Blut hemmt oder verzögert.

Zusammenfassung.

Das Zentrum der zum Irisschließmuskel führenden Nervenfasern antwortet auf Steigerung der Blutkohlensäure mit einer Erregung.

Demnach findet man Verengerung der Pupillen bei herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums (Morphin, Narkose, Schlaf), bei leichten Graden der Erstickung und bei einer Vermehrung CO_2-bindenden Alkalis im Blut. Der umgekehrte Vorgang, Verminderung der Kohlensäure im Blut (übermäßige Atmung, Herabsetzung des Blutalkaligehalts) setzt den Erregungszustand des Sphinkterzentrums herab und bewirkt Pupillenerweiterung.

Literatur.

1. E. Baß und K. Herr, Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlaf (gemessen an der Alveolarspannung der Kohlensäure). Zeitschrift f. Biol. 1922, Bd. 75, S. 279. — 2. Cl. Bernard, Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris 1875. — 3. E. P. Braunstein, Zur Lehre von der Innervation der Pupillenbewegung. Wiesbaden 1894. — 4. H. H. Dale and C. L. Evans, Effects on the circulation of changes in the CO_2-content of the blood. Journ. of physiol. 1922, Bd. 56, S. 126. — 5. H. W. Davies, J. B. S. Haldane and E. L. Kennaway, Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. Ebenda 1920, Bd. 54, S. 32. — 6. E. C. Dodds, Variations in alveolar carbon dioxide pressure in relation to meals. Ebenda 1921, Bd. 54, S. 342. — 7. G. Endres, Über Gesetzmäßigkeiten in der Beziehung zwischen der wahren Harnreaktion und der alveolaren CO_2-Spannung. Bioch. Ztschr. 1922, Bd. 132, S. 220. — 8. C. L. Evans, The regulation of the reaction of the blood. Journ. of physiol. 1921, Bd. 55, S. 159. — 9. W. Filehne, Zur Cheyne-Stokesschen Atmung. Berl. klin. Wochenschr. 1874, Bd. 11, S. 404. — 10. A. Fleisch, Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße. Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 190, S. 270. — 11. Fontana, Dei moti dell' iride. Lucca 1765; angeführt nach Weber (27). — 12. Harry Gauss, The effect of morphine upon the alkali reserve of the blood of man and certain animals. Journ. of pharmacol. a. exp. ther. 1921, Bd. 16, S. 475. — 13. S. B. Grant and A. Goldman, A study of forced respiration: experimental production of tetany. Americ. journ. of physiol. 1920, Bd. 52, S. 209; angeführt nach Ber. ü. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 7, S. 307. — 14. J. B. S. Haldane, Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. II. Journ. of physiol. 1921, Bd. 55, S. 265. — 15. Leonhard Hirschmann, Zur Lehre von der durch Arzneimittel hervorgerufenen Miosis und Mydriasis. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Reichert und Du Bois-Reymond) Jahrg. 1863, S. 309. — 16. A. M. Hjort and F. A. Taylor, The effect of morphine upon the alkali reserve of the blood of dogs gassed with fatal concentrations of chlorine. Journ. of pharmacol. a. exp. ther. 1919, Bd. 13, S. 407. — 17. A. I. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899 und 1901. — 18. A. Kussmaul, Untersuchungen über den Einfluß, welchen die Blutströmung auf die Bewegungen der Iris und anderer Teile des Kopfes ausübt. Inaug.-Abhandl. Würzburg 1855. — 19. W. Leube, Ein Beitrag zur Frage vom Cheyne-Stokesschen Respirationsphänomen. Berl. klin. Wochenschr. 1870, Nr. 7, S. 177. — 20. H. H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 6. Aufl. Berlin und Wien 1922. — 21. Johannes Müller, Handbuch der Physiologie des Menschen. Koblenz 1840. — 22. E. Raehlmann und L. Witkowski, Über das Verhalten der Pupillen während des Schlafes

nebst Bemerkungen zur Innervation der Iris. Arch. f. Physiol. (Du Bois-Reymond) Jahrg. 1878, S. 109. — 23. Robertson, The Lancet 1886, II, S. 1016; angeführt nach Wilbrand und Sänger: Die Störungen der Akkomodation und der Pupillen. München und Wiesbaden 1922. — 24. R. Schoen, Zur Kenntnis der Azetylenwirkung. II. Die Löslichkeit von Azetylen in Wasser und Blut. Ztschr. f. physiol. Chem. 1923. Bd. 127, S. 243. — 25. R. L. Stehle, W. Bourne and H. G. Barbour, Effects of ether anesthesia alone or proceded by morphine upon the alkali metabolism of the dog. Journ. of biol. chem. 1922, Bd. 53, S. 341. — 26. Fr. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7, S. 148. — 27. E. H. Weber, Annotat. anatom. et physiol. Fasc. III, Tract. de motu iridis. Lipsiae 1851. — 28. K. Wessely, Zur Methodik der Größenbestimmung des menschlichen Auges nebst Beschreibung eines Instrumentes zur Messung der Hornhautbreite. Arch. f. Augenheilk. 1911, Bd. 69, S. 265. — 29. Hermann Wieland und G. Kurtzahn, Zur Kenntnis der Fluorwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97. S. 489.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Direktor: Prof. Ferd. Flury.)

Beiträge zur Pharmakologie der seltenen Erdmetalle.

I. Mitteilung: Über das Cerium.

Von
Dr. Saburo Hara (Tokio, Japan).

(Mit 11 Kurven.)

(Eingegangen am 10. VIII. 1923.)

Inhalt.

Einleitung.

Als seltene Erden bezeichnet man eine Anzahl physikalisch und chemisch nahe verwandter Oxyde, die in der Natur in zahlreichen Mineralien, meist miteinander vermischt, vorkommen. Die wichtigsten natürlich vorkommenden Mineralien, die seltene Erden enthalten, sind Phosphate und Silikate, wie z. B. der Cerit und der Monazit. Letzterer kommt in großen Mengen in den nordischen Ländern Europas, in Brasilien, aber auch in anderen amerikanischen Ländern, z. B. in Florida und in Neu-Mexiko vor. In Indien findet er sich als Sand in den Dünen und am Strande mancher Gegenden; weiter in Ceylon und auch in Afrika (Uganda). Während man ursprünglich nur wenige Fundstätten solcher Mineralien kannte, hat sich im Laufe der letzten Jahre mehr und mehr gezeigt, daß dieselben auf der ganzen Erde weit verbreitet vorkommen, so daß man heute die Bezeichnung »seltene Erden« oder »Edelerden« nur noch aus historischen Gründen beibehält.

Das Cerium ist ebenso wie das Thorium infolge der Erfindung des Gasglühlichts durch Auer von Welsbach in den weitesten Kreisen bekannt geworden und seine Verbindungen sind heute im Handel erhältlich. Ihre Oxyde steigern die Leuchtkraft der Gasflamme in außerordentlich hohem Maße.

Das Cerium ist ähnlich wie das Lanthan und andere verwandte Elemente ein weißes glänzendes Metall. In Farbe und Glanz ist es dem Eisen ähnlich, dagegen steht es als schneidbares und sehr duktiles Metall dem Zinn oder Silber am nächsten. Beim Erhitzen verbrennt es an der Luft unter lebhaftem Funkensprühen. Auf dieser Eigenschaft beruht auch die Verwendung des Cereisens als Feuerzeug. Der Name Cerium wurde dem Element von Berzelius und Hisinger (1) gegeben nach dem Planeten Ceres, der im Jahre 1801, also zur Zeit der Isolierung der bis dahin unbekannten Erden, entdeckt worden ist.

Das Atomgewicht beträgt 140,25. Die Wertigkeit ist eine wechselnde. Bis zum Jahre 1870 hielt man die seltenen Erdmetalle zweiwertig, während sie nach der zurzeit gültigen Anschauung als dreiwertig bzw. vierwertig zu gelten haben. An der Einheitlichkeit des Ceriums als Element ist heute nicht mehr zu zweifeln.

Über die medizinische Bedeutung der seltenen Erden liegen aber bis jetzt nur verhältnismäßig wenig Untersuchungen vor. Dies ist besonders auffallend deswegen, weil eine ganze Reihe von Ceriumsalzen bereits therapeutische Verwendung gefunden hat. Die seltenen Erdmetalle nehmen eine Mittelstellung zwischen den Radioelementen und übrigen Elementen ein. Sie wandeln sich zwar nicht um wie die radioaktiven Stoffe, weisen aber überaus nahe chemische Beziehungen zu diesen auf. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, daß den seltenen Erdmetallen in der Zukunft noch eine höhere Bedeutung als Heilmittel beschieden ist als in der Gegenwart. Ich habe deshalb die Gelegenheit, Untersuchungen an überaus reinen Ceriumpräparaten anzustellen, gerne benutzt, um unsere pharmakologischen Grundlagen auf diesem Gebiete zu erweitern und zu sichern. Durch das Entgegenkommen der Chemischen Werke vormals Auergesellschaft in Berlin, die Herrn Professor Flury Ceriumsalze zur Verfügung stellten, in denen die anderen Erden spektroskopisch nicht mehr nachzuweisen waren, war ich in der Lage, ein Ausgangsmaterial von so hoher Reinheit zu verwenden, wie es vor mir anderen Autoren wohl kaum zur Verfügung stand.

Über die Pharmakologie des Ceriums existieren einige in der Literatur weit zerstreute Angaben. Eine systematische Untersuchung fehlt aber noch bis heute. Die Wirkung auf das Wachstum der Pflanzen wurde im Jahre 1904 von einem Japaner namens Aso (2) geprüft. Zusatz von Cerosulfat zu der Versuchsbodenerde bewirkte bei geringen Mengen keine Reizwirkung, in höheren Dosen dagegen eine Hemmung des Wachstums. Nach Versuchen von Varvaro (3) an Bohnen wird

die Keimung merklich gehemmt. Niederen Pflanzen gegenüber ist das Cerosulfat nach Bokorny (4) von geringer Giftigkeit.

Auch einige Versuche über die Wirkung des Ceriums auf Luftkeime, Staphylokokken und Schimmelpilze liegen vor. So verhindert nach Droßbach (5) Ceronitrat in einer Lösung 1:1000 noch jedes Wachstum der untersuchten Bakterien. An Hefe und anderen Fermenten sind Versuche von Hebert (6) ausgeführt worden, bei denen eine geringe Hemmung festzustellen war. Doerr (7) hat bei seinen Untersuchungen über Agglutination und Präzipitation auch Versuche mit Cerosalzen an Erythrocyten, Bakterien und Schimmelpilzsporen vorgenommen.

An höheren Tieren wurden Versuche von Gmelin (8), R. Wassilieff (9), Kobert (10), Baehr und Weßler (11) ausgeführt. Hierzu wurden Hunde, Meerschweinchen und Kaninchen benützt. Weiter führt C. Bachem (12) in einer pharmakologischen Untersuchung über einige Edelerden auch mehrere Versuche mit Cersalzen an. Er zeigte die Unschädlichkeit des unlöslichen Ceroxalates bei Verfütterung an Kaninchen und prüfte die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse. Die Resorption war außerordentlich gering, im Harn fanden sich nur Spuren des Salzes. Das meiste Cerium war im Kot zu finden. Versuche an Fröschen ergaben, daß höhere Dosen tödlich wirken. Außerdem liegen Versuche über die Wirkung auf das Froschherz von G. Mines (13) vor.

Da wohl anzunehmen ist, daß ein Teil der oben genannten Autoren ihre Untersuchungen mit den gewöhnlichen Handelspräparaten, also mit zum Teil sehr fragwürdigen Gemischen verschiedenartiger seltener Erden vorgenommen haben, so darf man die bisher vorliegenden Angaben nur mit einer gewissen Vorsicht aufnehmen. Ich habe deshalb mit den mir zur Verfügung stehenden Ceriumverbindungen von höchster Reinheit auch mehrere Versuche angestellt, die bereits in der Literatur erwähnt sind, um auf diese Weise unsere Kenntnisse und Erfahrungen über das Cerium auf eine möglichst sichere Grundlage zu stellen.

Die bisherige Verwendung von Ceriumsalzen in der Medizin.

Soweit sich aus der Literatur ersehen läßt, sind Verbindungen des Ceriums bereits seit 80 Jahren in der Heilkunde in Verwendung. Als solche sind zu nennen die in Wasser leicht löslichen Cerosalze, wie das Chlorid, das Jodid, das Bromid, das Nitrat, das Sulfat und das Azetat; von schwer löslichen bzw. in Wasser unlöslichen Verbindungen das Carbonat, das Lactat, das Valerianat, das Salicylat

und das Benzoat und ganz besonders das Oxalat. Letztere Verbindung, das Cerium oxalicum (Ceroxalat) der Formel $Ce_2(C_2O_4)_3 + 9H_2O$ ist ein weißes krystallinisches, geruch- und geschmackloses Pulver, das in Wasser so gut wie unlöslich ist. Dasselbe ist in verschiedenen Arzneibüchern enthalten (Ph. Brit., Japon., Amer. Helv., Holl.). Das Ceriumoxalat ist auf Grund praktischer Erfahrungen in den Arzneischatz gekommen, ohne daß bisher systematische pharmakologische Untersuchungen über seine Wirkung vorgenommen worden wären. Es gilt als ziemlich ungiftig. Sein therapeutischer Wert wird von mancher Seite bestritten. Trotzdem ist es sehr auffällig, daß sein Gebrauch noch immer in den verschiedenen Ländern weit verbreitet ist. Seit der Empfehlung durch Simpson im Jahre 1860 wird es gegen das Erbrechen der Schwangeren verordnet. Gewöhnlich werden einzelne Dosen bis zu 0,5 g mehrmals täglich gegeben. Eine besondere Wirkung soll es nach der Meinung der Praktiker bei Übelkeit und Erbrechen besitzen, die von Reizzuständen des Uterus hervorgerufen werden. Ausgehend von den günstigen Erfahrungen dabei hat man das Mittel später angeblich mit mehr oder weniger günstigem Erfolg auch beim Erbrechen hysterischer Personen, bei Typhus und bei verschiedenen Erkrankungen des Magen- und Darmkanals verwendet. Es ist noch nicht entschieden, ob es nur lokal auf die Magenschleimhaut im Sinne einer Adstringierung derselben oder mechanisch wie andere unlösliche Stoffe, z. B. Wismut, oder nach der Resorption geringer Mengen durch Herabsetzung der Reflexerregbarkeit wirkt. Die behaupteten günstigen Wirkungen bei schwangeren Frauen haben weiter dazu geführt, daß man es auch bei verschiedenartigen Frauenkrankheiten, Menstruationsbeschwerden, Gebärmuttererkrankungen und dergl. versucht hat. Auch bei mannigfachen Störungen im Bezirk des Nervensystems, bei Epilepsie, Chorea, gastrischen Krisen soll es günstigen Einfluß haben. Endlich ist noch zu erwähnen, daß es auch bei Keuchhusten, bei Pneumonien und Phthise als reizmilderndes und beruhigendes Medikament verabreicht wird.

Über sonstige Indikationen der Cersalze ist wenig Zuverlässiges zu erfahren. Es gibt einige Spezialitäten, die Ceriumverbindungen enthalten. Hierher gehören das Cerazetat bzw. das Cerstearinat, die als Ersatz des Aluminiumazetats unter der Bezeichnung »Ceolat« in Form von Lösungen, Pulvern und Salben bei Menschen und Tieren als Antiseptika und Adstringentien empfohlen worden sind.

Da eine rationelle Therapie sich ohne eingehende pharmakologische Untersuchung und nachfolgende kritische Prüfung am Kranken nicht denken läßt, erscheint es dringend erforderlich, auch das Cerium

und seine Verwandten nach wissenschaftlichen Grundsätzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf den lebenden Organismus zu untersuchen.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche bilden den ersten Teil einer längeren Reihe, über die in Zukunft noch eingehend berichtet werden soll.

Zur Verfügung standen drei Typen von Ceriumsalzen, nämlich

1. Cerchlorid, wasserlöslich, Reaktion sehr schwach sauer, Gehalt an CeO_2 48,9 %.

2. Cerammontartrat, wasserlöslich, Reaktion sehr schwach alkalisch, Gehalt an CeO_2 31,77 %.

3. Ceroxalat, in Wasser unlöslich, Gehalt an CeO_2 47,1 %.

Zunächst wurden einige Versuche über das Verhalten gegen Eiweiß und Lecithin, ferner gegen niedere Lebewesen, wie Bakterien, Hefe und Algen, angestellt.

Über die Wirkung auf Eiweiß und Lipoide.

1. Versuche mit Rinderblutserum.

Hierbei wurde defibriniertes Blut verwendet. Es wurde gut zentrifugiert, das überstehende Serum sodann abgehoben und in verschiedenen Verdünnungen mit Ceriumchlorid vermischt. Hierbei zeigte sich schon bei den Vorproben eine auffällige Erscheinung, indem die Trübung nicht mit steigender Konzentration zunahm, sondern bei einem bestimmten Punkte ausblieb. Als Beispiel sei folgender Versuch angeführt.

Cerchlorid	Verhalten des Rinderblutserums
1: 20000	Keine Fällung
1: 10000	» »
1: 5000	» »
1: 2000	Fällung
1: 1000	»
1: 500	»
1: 300	»
1: 200	»
1: 100	»
1: 50	Keine Fällung
1: 40	» »
1: 20	» »
1: 10	» »

Ähnliche Erscheinungen wurden auch mit anderen Eiweißlösungen beobachtet, wie sich aus den folgenden Versuchen ergibt.

2. Versuche mit Hühnereiweiß 1:1000.

Cerchlorid	Verhalten der Hühnereiweißlösung (1:1000 in Ringerlösung)
1:2000	Fällung
1:1000	»
1: 300	»
1: 100	»
1: 50	»
1: 40	Keine Fällung
1: 30	»
1: 20	»
1: 10	»

Bei den konzentrierten Lösungen entsteht entweder überhaupt kein Niederschlag oder die anfängliche Trübung löst sich wieder auf, wenn man die Eiweißlösung zur Cerlösung zugibt.

Auch bei Caseinlösungen wurde die gleiche Erscheinung beobachtet.

3. Versuche mit Casein 1:1000.

Cerchlorid	Verhalten der Caseinlösung
1:8000	Niederschlag
1:5000	»
1:2000	»
1:1000	»
1: 500	»
1: 100	»
1: 50	»
1: 25	Keine Trübung
1: 20	» »
1: 10	» »

Eine weitere Versuchsreihe wurde angestellt, um die eiweißfällende Wirkung eines anderen Cersalzes, nämlich Cerammontartrat, zu prüfen. Hierbei stellte sich heraus, daß sehr konzentrierte Lösungen keine Fällung bewirken, und daß hierbei kolloidale Lösungen entstehen. Von Bedeutung ist insbesondere die Reihenfolge bei der Mischung. Setzt man nämlich zu einer konzentrierten Lösung von Cerammontartrat (10%) die Eiweißlösung zu, so entsteht kein Niederschlag, die Lösung bleibt bei Durchsicht vollkommen klar. In der Aufsicht erscheint sie dagegen trübe. Die Lösungen gleichen also hierin den Lösungen kolloider Metalle. Beim längeren Stehen kann durch allmähliche Vergrößerung der kolloiden Teilchen eine merk-

liche Trübung eintreten. Setzt man jedoch umgekehrt zur Eiweißlösung (Rinderblutserum) eine konzentrierte Ceriumlösung zu, so entstehen sofort Trübungen oder Niederschläge, die sich je nach der Konzentration wieder lösen oder dauernd bestehen bleiben. Im folgenden soll ein Versuch geschildert werden, bei dem eine 10%ige Cerammontartratlösung in Rinderblutserum eingegossen wurde.

4. Einwirkung von Cerammontartrat auf Rinderblutserum.

Konzentration	Erscheinung
1:15	Keine Fällung
1:20	» »
1:30	Sehr geringe Trübung
1:50	Starke Trübung
1:100	» »
1:200	Deutlicher Niederschlag
1:300	Starke Trübung
1:1000	Schwache Trübung
1:2000	Sehr schwache Trübung

Diese Versuche haben ein besonderes Interesse deswegen, weil sie zur Erklärung einer auffallenden Eigenschaft gewisser Salze von seltenen Erdmetallen dienen. Von mehreren Autoren wurde nämlich beobachtet, daß solche Salze in mittleren Konzentrationen besonders starke irreversible Giftwirkung äußern, daß aber hohe Konzentrationen weniger giftig sind als schwächere Lösungen, bzw. daß die Erholung nach Einwirkung mittlerer Konzentrationen am schwersten erfolgt. Besonders ausführlich haben sich mit diesen Fragen R. Höber und R. Spaeth (14) beschäftigt (Versuche an Muskeln).

Ähnliche Beobachtungen wurden von Mines und Kozawa (15) bei Versuchen an Blutkörperchen gemacht. An Pflanzenzellen liegen Beobachtungen dieser Art vor von Fleuri (16) und Szucs (17) (zitiert nach Höber und Spaeth). Nach dem von mir beobachteten eigentümlichen Verhalten der Cersalze gegen Eiweißlösungen dürften sich die genannten Eigentümlichkeiten in einfacher Weise als Folgen von Zustandsänderungen der Zellkolloide erklären lassen.

Es war weiter von Interesse, festzustellen, ob außer den Eiweißverbindungen auch Lipoide das gleiche Phänomen zeigen. Ich stellte deswegen auch einige Versuche mit Lezithinlösungen an.

5. Versuche mit Lezithin.

Zu diesen Versuchen wurden 0,4 g Lezithin in 1 ccm Äther gelöst und die Lösung hierauf mit 100 ccm destilliertem Wasser ver-

mischt. Nach 24stündigem Stehen wurde abfiltriert und der Äther durch einen Luftstrom entfernt. Das Filtrat wurde ähnlich wie bei den Versuchen mit Eiweiß mit verschiedenen Cerchloridlösungen versetzt. Das verwendete Lezithin war »reines Lezithin aus Hühnerei 98/99« von Poulenc frères in Paris. Das Resultat war jedoch nicht das gleiche wie bei Eiweiß, wie aus folgendem Versuch hervorgeht:

Cerchlorid	Trübung
1 : 500	0
1 : 200	+
1 : 100	++
1 : 50	+++
1 : 20	++++

Die Anzahl der + bezeichnet die Intensität der Trübung. Je stärker die Konzentration des Cerchlorids, desto deutlicher war auch die Trübung. Das Lezithin verhält sich demnach anders wie Eiweiß.

Über die Wirkung auf Bakterien.

Die Desinfektionskraft von Cerchlorid wurde geprüft an Bacterium Typhi und Staphylokokken. Die Staphylokokken wurden besonders deshalb zum Versuche herangezogen, weil sie sich durch stärkere Resistenz auszeichnen. Es wurde der Versuch im speziellen folgendermaßen angestellt.

In vier Reagenzgläschen wurden je 5 ccm Gelatinelösung gegeben, denen Cerchlorid in Verdünnungen 1:150, 1:200, 1:400, 1:750 beigemischt war. Die Lösungen wurden sterilisiert und auf 37° Temperatur gebracht, so daß die Gelatine flüssig war. Es zeigte sich, daß Gelatine sich als Nährlösung insofern am besten eignete, als bei Hottingerbouillon und Blutserumbouillon bei Zusatz von Cerchlorid sofort eine starke Ausflockung aufgetreten war. Die Röhrchen wurden nun mit je drei Tropfen einer 2tägigen Typhusbazillenaufschwemmung geimpft. Außerdem wurde auch eine Kontrolle angelegt, indem ein fünftes Röhrchen ebenfalls geimpft wurde, ohne daß Cersalz zugegeben wurde. Von diesen bei 37° konstant im Brutschrank stehenden Röhrchen wurden nunmehr nach 2, 5, 9, 23 und 31 Stunden auf Agarplatten Kulturen abgeimpft. Bei einer Verdünnung 1:150 wurde schon nach 2 Stunden kein Wachstum mehr beobachtet, während die Verdünnung 1:400 nach 31 Stunden noch spärliches Wachstum zeigte. Die Wachstumskontrolle erfolgte stets 48 Stunden nach der Überimpfung auf die Agarplatte. Die Verdünnung 1:200 war nicht mehr

wirksam genug, um innerhalb 2 Stunden so entwicklungshemmend zu wirken, daß nach 48 Stunden kein Angehen der Kolonien auf der Platte mehr vorhanden gewesen wäre. Es war vielmehr schon ein 5stündiges Einwirken auf die Bakterien dazu nötig. Es wurde dann die Versuchsanordnung insofern geändert, als die Kontrolle des Wachstums schon bei 24stündiger Einwirkung vorgenommen wurde. Dabei war bei Konzentrationen von 1:500 Cerchlorid nach 5 Stunden eine geringe Wachstumshemmung festzustellen, während bei 1:750 fast normales Wachstum vorhanden war.

Die Versuche mit Staphylokokken zeigten im allgemeinen, daß die Desinfektionskraft dabei nicht sehr stark wirksam war. Nach 2stündiger Einwirkung war bei einer Konzentration 1:500 noch Wachstum nachweisbar.

Es ist demnach aus den angestellten Versuchen eine Desinfektionskraft des Cerchlorids deutlich nachgewiesen. Im Durchschnitt wird eine Verdünnung 1:200 als entwicklungshemmend angesehen werden müssen, wie schon Drossbach (im Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 21, S. 57) von Cerammontartrat angegeben hat. Derselbe gibt an, daß Ceronitrat bei Verdünnungen 1:1000 jedes Wachstum verhindert.

Über die Wirkung auf Hefegärung.

Eine Reihe von Versuchen in Gärungsröhrchen mit 4% Traubenzuckerlösung und einer 20%igen Aufschwemmung von frischer Bierhefe ergaben zunächst unsichere und wechselnde Resultate. Dies erklärt sich daraus, daß das Cerchlorid an Hefe gebunden und dadurch unwirksam wird. Einwandfreie und konstante Resultate wurden erst erhalten, als eine höchstens 4%ige Aufschwemmung von Hefe verwendet wurde. Hier ergab sich, daß die Einwirkung auf die Hefegärung relativ gering ist. Als Beispiel sei der folgende Versuch wiedergegeben.

6. Hefegärung.

Kontrollröhrchen ohne Ceriumzusatz lieferte in 24 Stunden unter gleichen Bedingungen 11 ccm Kohlensäure. Im Gärröhrchen, das nur mit Hefe, aber ohne Zucker angesetzt wurde, entwickelten sich nur ganz minimale Gasmengen.

Ähnliche Resultate wurden auch bei drei weiteren Versuchen erhalten. Cerchlorid verzögert in den ersten Stunden noch in Konzentrationen von 1:10000 bis 1:1000 die Gärung deutlich. Eine völlige Hemmung der Hefegärung tritt aber erst ein bei Konzentrationen von etwa 1:400.

Tabelle 1.

Cerchlorid-Konzentration	Traubenzuckerlösung in %	Entwickelt CO_2 in ccm
1:20000	4	11
1:10000	4	11
1: 5000	4	11
1: 2000	4	9,5
1: 1000	4	6,0
1: 750	4	5,5
1: 500	4	4,0
1: 400	4	—
1: 200	4	—
1: 100	4	—

Über die Wirkung auf Pflanzen.

7. Versuche an Algen.

In kleinen Glasgefäßen von etwa 20 ccm Inhalt wurden Algenfäden (von Spirogyra und verwandten Arten) in verschiedene Konzentrationen von Cerchlorid in gewöhnlichem Wasser eingelegt und die Gläser in einer feuchten Kammer aufgestellt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben der Algen entnommen und unter dem Mikroskop auf morphologische Veränderungen untersucht. In allen Fällen wurden gleichzeitig Kontrollen angesetzt. Das Ergebnis der Versuchsreihe läßt sich in Kürze folgendermaßen darstellen: Hoch konzentrierte Lösungen, z. B. 1:20 Cerchlorid, bewirken auffallenderweise in den ersten Stunden nur geringe Plasmolyse. Dieselbe wird aber allmählich deutlicher und nach 24 Stunden vollkommen. In Lösungen von 1:100 zeigte sich stets nach 24 Stunden eine deutlich erkennbare, immerhin aber geringgradige Plasmolyse. Verdünnt man die Lösungen noch weiter, z. B. auf 1:500, so lassen sich die Protoplasmaschädigungen beim Vergleich mit dem Kontrollmaterial immer noch gut erkennen. Die Wirkung ist aber eine sehr geringe. Bei noch stärker verdünnten Lösungen tritt offenbar keine Schädigung mehr ein. In Lösung 1:1000 zeigten die Algen nach 24 Stunden das gleiche Aussehen wie die Kontrollpräparate. Beobachtet man aber die Algen in solchen Konzentrationen noch längere Zeit, so findet man, daß im Laufe der nächsten Tage noch deutliche Schädigungen auftreten. Die grüne Farbe verschwindet und macht einer grauen Mißfarbe Platz. Die Plasmolyse ist in fast allen Zellen vollkommen geworden. Erst Konzentrationen von 1:10000 und höher erwiesen sich bei wochenlanger Einwirkung als unschädlich.

Daraus geht hervor, daß die wirksame Grenzkonzentration des Cerchlorids für Algenzellen bei der Konzentration 1:1000 liegt.

Über die Wirkung auf niedere Tiere und Kaltblüter.

Zur Prüfung der allgemeinen Giftwirkung wurden einige Versuche an Protozoen (Paramäcien), an Wirbellosen (Regenwürmern) und an Kaulquappen angestellt.

8. Versuche an Paramäcien.

Die Paramäcien wurden frischen Kulturen entnommen.

Cerchloridlösung	Bemerkungen
1: 100	Tod aller Tiere sofort oder nach wenigen Minuten.
1: 1000	Nach 10 Minuten Lähmungserscheinungen, nach 15 Minuten alle Tiere tot.
1: 5000	Gleicher Befund.
1:10000	Nach 10 Minuten lebt etwa noch die Hälfte; nach 24 Stunden noch lebende Paramäcien vorhanden.
1:20000	Die Mehrzahl überlebt stundenlang.
1:50000	Schädigende Wirkung im Vergleich mit Kontrollversuchen im Laufe mehrerer Tage nicht festzustellen.

Daraus geht hervor, daß der Grenzwert der tödlichen Konzentration bei etwa 1:5000 liegt.

9. Versuche an Kaulquappen.

Verwendet werden Kaulquappen von Rana temporaria etwa 30 Tage nach dem Ausschlüpfen. Körperlänge 2,5 cm. Für ein Tier wurden jeweils 5 ccm Flüssigkeit verwendet. Das Ergebnis ist aus folgender Zusammenstellung zu erkennen.

Anfang Juni, Temperatur 18—20°.

Cerchlorid-Konzentration	Tod nach
1: 100	1—2 Stunden
1: 500	5—6 »
1: 1000	5 »
1: 2000	5—6 »
1: 5000	6 »
1:10000	Überleben länger als 2 Tage

Cerammontartrat erwies sich als weniger giftig, wie aus folgender Zusammenstellung zu ersehen ist.

Konzentration	Tod nach
1: 100	1—3 Stunden
1: 500	2—6 »
1: 1000	Überleben tagelang
1: 2000	» »
1: 5000	» »
1:10000	» »

10. Versuche an Regenwürmern.

Verwendet wurden möglichst gleichgroße Tiere von 10—15 cm Länge, denen jeweils 0,2 ccm Cerchloridlösung in den Hautmuskelschlauch gespritzt wurden. Als Folge der Injektion traten heftige Bewegungen mit starken Reizerscheinungen auf, denen bald eine völlige Empfindungs- und Bewegungslosigkeit folgte. Die Muskulatur schrumpfte stark ein. Die gelähmten Tiere reagierten nicht mehr auf Nadelstiche. Das Ergebnis war wie folgt.

Konzentration von Cerchlorid	Absolute Menge in g	Erscheinungen
1: 10	0,025	Tod nach 1 Stunde
1: 10	0,05	» » einigen Minuten
1: 20	0,01	» » 30 Minuten
1: 100	0,001	» » 1/2 Stunde
1:1000	0,0001	Überlebt

Konzentration von Cerammontartrat	Absolute Menge in g	Erscheinungen
1: 20	0,04	Tod nach 10 Minuten
1: 100	0,002	Lähmungs-Erscheinungen nach 10 Minuten. Tod nach 2 Std.
1:1000	0,0002	Überlebt

11. Versuche an Fischen.

Kleine Weißfische (Leuciscus) von etwa 3 cm Länge gingen in 500 ccm einer Lösung von 1:1000 Cerchlorid nach etwa 10 Minuten zugrunde. Große Fische von etwa 10 cm Länge überlebten dagegen 3 Tage. In Lösungen von Cerchlorid 1:500 starben die kleinen Tiere im Laufe der ersten Stunden, die größeren Fische verendeten in etwa 10 Stunden.

12. Versuche an Tritonen.

Bei einem Triton cristatus von 12 cm Länge war die subkutane Injektion von 10 mg Cerchlorid ohne erkennbare Wirkung. Ein anderes Tier ging nach subkutaner Injektion von 20 mg während der darauffolgenden Nacht zugrunde.

10 mg Cerammontartrat, subkutan einem Triton taeniatus eingespritzt, waren über Nacht tödlich; ein Tier, das 5 mg in gleicher Weise bekommen hatte, erkrankte nicht.

13. Versuche mit Cerchlorid an Fröschen.

Einer Reihe von Temporarien wurden steigende Mengen von Cerchlorid in den Rückenlymphsack eingespritzt.

Frosch 1.

18,5 g Körpergewicht. 0,185 mg injizierte Menge = 0,01 mg/g. Keine pathologischen Erscheinungen während 14 tägiger Beobachtung.

Frosch 2.

16,5 g Körpergewicht. 0,825 mg = 0,05 mg/g. Keine Wirkung, wie vorhergehender Versuch.

Frosch 3.

21,5 g Körpergewicht. 2,15 mg = 0,1 mg/g. Keine Wirkung, wie vorhergehender Versuch.

Frosch 4.

34 g Körpergewicht. Injizierte Menge 10 mg Cerchlorid = 0,3 mg/g. Nach 5 Tagen zunehmende Trägheit. Nach 8 Tagen Tod.

Sektion: Hyperämie des Magen- und Darmkanals, sowie der Nieren. Leber grauweiß verfärbt.

Frosch 5.

33 g Körpergewicht. Injizierte Menge 21 mg Cerchlorid = 0,64 mg/g. Nach 4 Tagen wird das Tier schlaff und träge. Der Bauch ist gespannt. Tod nach 12 Tagen.

Sektion: Entzündliche Rötung des Magens. Blutungen im Darm. Pigmentverlust und Nekrose an der Injektionsstelle.

Frosch 6.

32 g Körpergewicht. Injiziert 40 mg Cerchlorid = 1,15 mg/g. Nach 2 Tagen träge Reaktion auf Reize. Körper ist schlaff. Das Tier verträgt dauernd Rückenlage. Zunehmende Lähmung. Tod nach 8 Tagen.

Sektion: Starke Hyperämie von Magen, Darm und Niere. Zahlreiche punktförmige Blutungen in der Muskulatur des Bauches und der Extremitäten. Pigment an der Injektionsstelle abgeblaßt.

Frosch 7.

18,5 g Körpergewicht. 25 mg injiziert = 1,4 mg/g. Nach 35 Minuten wird Rückenlage vertragen. Völlige Lähmung. Nach 65 Minuten Tod (diastolischer Herzstillstand).

Frosch 8.

35 g Körpergewicht. 160 mg Cerchlorid injiziert = 4,6 mg/g. Sofort nach der Injektion starke Reizerscheinungen und große Unruhe. Nach 1 Stunde Lähmung und dauernde Rückenlage. Tod während der Nacht.

Eine Anzahl von unbehandelten Kontrolltieren zeigte bei wochenlanger Beobachtung keine Veränderungen im Allgemeinbefinden.

Charakteristisch sind bei diesen Versuchen die Lähmungserscheinungen, die Entzündung im Magen-Darmkanal und Blutaustritte in die Muskulatur (Gefäßwirkungen?). Auch hier zeigte sich die lokale Wirkung des Giftes. Die letale Dosis des Cerchlorids für Frösche liegt bei 0,3 mg pro Gramm Körpergewicht (0,3 g/kg).

14. Versuche mit Cerammontartrat an Fröschen.

Versuch 1.

Rana temporaria, 21 g Körpergewicht, weiblich.

0,24 mg/g. Während mehrtägiger Beobachtung keine Krankheitserscheinungen.

Versuch 2.

Rana temporaria, 21 g Körpergewicht, männlich.

0,48 mg/g. Während mehrtägiger Beobachtung keine Krankheitserscheinungen.

Versuch 3.

Rana temporaria, 16 g Körpergewicht, männlich.

1,25 mg/g. $^1/_2$ Stunde nach Einspritzung kann sich das Tier nicht mehr aus der Rückenlage umdrehen. Am anderen Tage gelingt wieder Umdrehen aus der Rückenlage; es erfolgt jedoch schwerfällig. Tier sitzt stets ruhig an einem Fleck. Macht keine Fluchtversuche.

Versuch 4.

Rana temporaria, 21 g Körpergewicht, weiblich.

2,4 mg/g. Nach 2 Stunden erfolgt Umdrehen aus Rückenlage schwerfällig. Am anderen Tage tot.

Cerammontartrat ist demnach für Frösche weniger giftig als Cerchlorid.

Über das Vergiftungsbild beim Warmblüter.

Die Versuche wurden an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden ausgeführt. Besonders bei den höher

stehenden Tieren, wie Katze und Hund, zeigt sich unmittelbar nach der Injektion eine gewisse Unruhe, Zittern, überhaupt ein etwas verändertes Verhalten. Auffällig ist der gewöhnlich auftretende starke Durst. Auch bei Kaninchen war dies zu bemerken. Es werden hierbei ungewöhnlich große Mengen Wasser in kurzer Zeit gierig aufgenommen. Auch die Atemfrequenz erhöht sich erheblich. Mäuse zeigen nach der Injektion die eigentümliche Haltung des Schwanzes, die von Straub nach Einspritzung von Morphium beobachtet wurde. Schwere Vergiftungserscheinungen fehlen jedoch bei subkutaner Injektion. Bei dem Cerchlorid steht im Vordergrund die lokale Wirkung. Durch die Gewebsschädigung kommt es nach subkutaner Einspritzung zu ausgedehnten Gewebsnekrosen. Daß aber trotzdem den Ceriumsalzen auch eine resorptive Wirkung zukommt, geht daraus hervor, daß die Tiere im Anschluß auf die Darreichung von Ceriumsalzen erkranken und früher zugrunde gehen als Kontrolltiere. Die beim Kaninchen beobachtete Senkung der Temperatur, sowie die Abschwächung der Apomorphinwirkung sprechen dafür, daß auch das Zentralnervensystem durch die Ceriumvergiftung betroffen wird.

15. Versuche an Mäusen.

Einer Reihe von weißen Mäusen wurden steigende Mengen von Cerchlorid subkutan in die Gegend der Schwanzwurzel injiziert. Die wesentlichen Ergebnisse waren folgende:

Maus 1.

11,5 g Körpergewicht, männlich.

15. VI. 1923: Injektion 1 g/kg.

22. VI.: Geringe Nahrungsaufnahme.

26. VI.: Auf den Rücken gelegt, kann sich das Tier erst nach längerem Bemühen umdrehen.

28. VI.: Sitzt meist ruhig an einer Stelle. Umdrehen aus Rückenlage schwerfällig. Atmung krampfhaft. Haare am ganzen Körper lassen sich mit der Pinzette leicht ausziehen.

2. VII.: Erträgt Seitenlage. Sitzt stets zusammengekrümmt an einem Fleck. Atmung krampfhaft.

3. VII.: Tod. Sektion: Pneumonie. Infiltration der rechten Unterlappen. Sonst ohne Besonderheiten.

Maus 2.

19,5 g Körpergewicht, männlich.

15. VI. 1923: Injektion 5 g/kg.

22. VI.: Unfähig sich aus Rückenlage umzudrehen.

24. VI.: An der rechten Seite kleine trockene Hautnekrose.

28. VI.: Rückenlage wird nicht mehr vertragen. Von der Schwanzwurzel zieht zur rechten Seite streifenförmige nekrotische Stelle. Haare am ganzen Körper mit Pinzette leicht ausziehbar. Tier überlebt 30 Tage.

Maus 3.

20 g Körpergewicht, weiblich.

Injektion 10 g/kg. Nach der Injektion heftiges Zittern, beschleunigte Atmung. Tod nach 2 Stunden.

Maus 4.

18 g Körpergewicht, männlich.

Injektion 10 g/kg. Nach 4 Tagen keine Freßlust, auffallende Trägheit. Tod nach 6 Tagen.

Sektion: Entzündung und Hyperämie des ganzen Magen-Darmkanals. Gingivitis.

Maus 5.

25 g Körpergewicht, weiblich.

Injektion 20 g/kg. Tod nach 5 Stunden.

Fütterungsversuche.

Maus.

22 g Körpergewicht, männlich.

Das Tier erhielt am 1. III. 1923 0,33 g Cerchlorid in das Futter gemischt. Keine Veränderung im Befinden des Tieres in den nächstfolgenden Tagen.

Die gleiche Maus erhielt am 2. III. 1923 0,33 g Ceriumoxalat in das Futter; am 3. III. 0,25 g Ceriumoxalat. Am 4. III. erneut 0,5 g Ceriumoxalat. Bis zum 9. III. traten keinerlei äußerlich erkennbare Vergiftungserscheinungen auf. Das Körpergewicht blieb das gleiche; der Versuch wurde abgebrochen.

Weitere Fütterungsversuche an Hunden und Katzen siehe Versuch 19 und 20.

16. Versuche an Ratten.

Ratte 1.

210 g Körpergewicht, scheckig, erhielt 0,1 g Cerchlorid pro Kilogramm Körpergewicht subkutan injiziert. Die Freßlust blieb normal. Innerhalb 10 Tagen keine Veränderungen.

Ratte 2.

250 g Körpergewicht, schwarz, erhielt 2 g Cerchlorid pro Kilogramm Körpergewicht subkutan injiziert. Nach der Injektion starke Erregung (Schmerz), Schwanzhaltung S-förmig. Innerhalb 2 Wochen keine Veränderung. Die Freßlust blieb normal.

Ratte 3.

230 g Körpergewicht, schwarz, erhielt **4 g/kg** Cerchlorid subkutan. Nach der Injektion starke Unruhe, beschleunigte Atmung, Zittern. Das Tier machte in den nächsten 3 Tagen einen kranken Eindruck und kauerte in einer Ecke des Käfigs. Nahrungsaufnahme sehr gering. Am 4. Tage Lähmungserscheinungen und Atemnot. Tod nach 4 Tagen.

Sektion: Magen und Darm hyperämisch. Im Magen brauner Schleim, im Darm auffallend viel Kot, Blase gefüllt, Entzündung der Mundschleimhaut, obere Zähne zerbrochen. An der Injektionsstelle harte Infiltration.

Ratte 4.

225 g Körpergewicht, scheckig, erhielt **4,4 g/kg** Cerchlorid subkutan. Deutliche Erkrankung mit Appetitabnahme. Nach 5 Tagen entsteht durch Hautnekrose an der Injektionsstelle eine offene Wunde. Das Infiltrat erwies sich als bakterienfrei. Tod nach 12 Tagen.

Ratte 5.

180 g Körpergewicht, männlich, scheckig, erhielt **5,5 g/kg** Cerchlorid subkutan. Tier erkrankte deutlich; an der Injektionsstelle entstand eine tiefe Wunde. Das Tier wurde nach 12 Tagen getötet.

Aus den Versuchen geht hervor, daß selbst große Dosen unter Umständen keine akuten Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Im Vordergrund stehen die schweren lokalen Prozesse an der Injektionsstelle, die wohl sicher zum Teil als Ursache des tödlichen Ausgangs anzusehen sind.

17. Versuche an Meerschweinchen.

Meerschweinchen 1. 330 g Körpergewicht, männlich, braunweiß, erhält 2 g Cerchlorid pro Kilogramm Körpergewicht injiziert. Das Tier erkrankt deutlich. Freßlust vermindert. Tod nach 8 Tagen.

Meerschweinchen 2. 330 g Körpergewicht, männlich, schwarzweiß, erhält 1 g/kg subkutan injiziert. Außer geringer Freßlust keine wesentlichen Veränderungen. Nach 2 Tagen erhält es noch einmal 2 g/kg. Nach 9 Tagen Tod unter dyspnoischen Erscheinungen. An der Injektionsstelle Hautdefekt, in der Umgebung Haarausfall.

18. Versuche am Kaninchen.

Kaninchen. 2300 g Körpergewicht, weiblich, schwarz, erhält 1 g Cerchlorid in 3 ccm Wasser in die Bauchgegend subkutan injiziert. Nach der Injektion Unruhe, großer Durst. Wasseraufnahme etwa 200 g. Am folgenden Tage wurde die gleiche Menge (1 g in 3 ccm Wasser) in die Rückengegend injiziert. Die Temperatur vor dem Versuch betrug 38,9°. Sofort nach der Injektion trank das Tier sehr gierig große Mengen Wasser, etwa $^1/_2$ Stunde lang. Temperatur nach 1 Stunde 38,3°, nach 2 Stunden 38,1°, nach 3 Stunden 38,0°. Nach etwa 6 Stunden stieg die Temperatur

wieder an und erreichte nach 7 Stunden abends 6 Uhr das Maximum von 39,8°. Das Tier fraß in den nächsten Tagen sehr wenig und machte einen kranken Eindruck. Die Kotmengen waren äußerst gering, die Harnmenge dagegen sehr hoch, innerhalb 24 Stunden bis 2275 ccm. Der Harn war stark getrübt, enthielt eine Spur Eiweiß, war aber frei von Zucker. Der Blutbefund war nicht auffallend verändert. Die roten Blutkörperchen zeigten keine Granula (May-Grünwald-Giemsa-Färbung). Das gleiche Tier erhielt nach 3 Tagen noch einmal 1 g Cerchlorid subkutan injiziert. Auch dieses Mal nahm es gierig Wasser auf. Das Tier lebte noch nach 4 Wochen. Die Injektionsstellen waren nekrotisch. Die Freßlust war geringer als vorher.

19. Versuche an der Katze.

Katze. Am 13. VI. 1923 Körpergewicht 2,250 kg, männlich, schwarz. Erhält 1 g Cerchlorid in 3 ccm Wasser subkutan in die Rückengegend injiziert. Nach der Injektion Unruhe, Zittern, ängstliches Benehmen. Verweigert in den nächsten 3 Tagen jede Nahrung, sogar frische Milch. Am 16. VI. Körpergewicht 2,000 kg. Allmählich bessert sich das Allgemeinbefinden; dagegen vergrößert sich die Infiltration an der Injektionsstelle. Es entsteht ein tiefer, eiterig belegter Abszeß. Das Tier erholt sich aber und nimmt an Gewicht wieder zu. Das Körpergewicht betrug am 23. VI. 2,4 kg, am 4. VII. 2,5 kg.

Die gleiche Katze ertrug **2 g** Ceroxalat per os ohne erkennbare Wirkung.

20. Versuche am Hund.

Hund. 8,25 kg Körpergewicht, männlich, schwarz. Das Tier erhält 20 mg Cerchlorid pro Kilogramm Körpergewicht in die Lendengegend subkutan injiziert. 5 Minuten nach der Injektion großer Durst. Der Hund trinkt $^1/_4$ Stunde lang gierig Wasser in großen Mengen. Die Freßlust ist nicht vermindert. Deutliche Erkrankungserscheinungen treten innerhalb 5 Tagen nicht auf. Der Versuch wurde abgebrochen, da das Tier entlief.

Ein anderer Hund, 7,5 kg Körpergewicht, männlich, braunweiß, erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je **1 g** Ceroxalat per os. Nach 3 Tagen trat Stuhlverstopfung ein. Im übrigen keinerlei Krankheitserscheinungen.

Über die Wirkung der Ceriumsalze gegen das Erbrechen.

Bekanntlich soll das Ceriumoxalat gute Dienste in Fällen von Erbrechen leisten. Worauf diese Wirkung beruht, ist noch nicht geklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich hierbei um eine lokale Wirkung auf die Magenschleimhaut handelt. Dafür spricht der ganze Charakter der Ceriumsalze als adstringierende Mittel. Es wäre aber auch denkbar, daß die Wirkung nicht nur peripher, sondern auch im Zentralnervensystem oder anderen Teilen der beim Brechakt in Betracht kommenden Reflexbahn angreift. Aus diesem Grunde habe ich einige Versuche mit Apomorphin, also einem Brechmittel, das durch Erregung des Brechzentrums wirkt, angestellt.

Bei einem Hunde wurde in Vorversuchen die sicher Brechen erregende Dosis von Apomorphin ermittelt. Das Tier erbrach 3 Minuten nach subkutaner Einspritzung von 2 mg Apomorphin. Der Hauptversuch verlief in folgender Weise:

21. Versuch am Hund.

Hund, 8,25 kg Körpergewicht, männlich.

6^h 00′ p. m. Das Tier erhält eine Lösung von 1 g Cerchlorid in 100 ccm Wasser mit Schlundsonde in den Magen.

6^h 30′ p. m. Nach einer $^1/_2$ Stunde werden 3 mg Apomorphin subkutan gegeben. Wenige Minuten nach der Injektion deutliche Nausea, Speichelfluß, Lecken, beschleunigte Atmung.

6^h 50′ p. m. Bisher kein Erbrechen; nur einige schwache Würgbewegungen.

7^h 00′ p. m. Etwas Würgen.

7^h 30′ p. m. Das Tier erscheint normal.

8^h 00′ p. m. Versuch abgebrochen.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die vorherige Einverleibung von Cerchlorid in den Magen die Wirkung des Apomorphins deutlich abgeschwächt hat. Zum Erbrechen ist es nicht gekommen.

Weiter wurde ein ähnlicher Versuch an einer Katze ausgeführt. Da Katzen auf Apomorphin nicht so leicht erbrechen wie Hunde, wurde zunächst die sicher Brechen erregende Dosis festgestellt. Dieselbe betrug 10 mg bei subkutaner Einverleibung und bewirkte stark und oft wiederholte Magenentleerung. Außerdem zeigte sich stets starke Erregung. Der Hauptversuch verlief wie folgt:

22. Versuch an der Katze.

Katze, 2 kg Körpergewicht, männlich.

5^h 43′ p. m. 0,5 g Cerchlorid in die Bauchgegend subkutan.

6^h 20′ p. m. 10 mg Apomorphin subkutan.

6^h 21′ p. m. Harn- und Kotentleerung.

6^h 23′ p. m. Nausea. Das Tier schnuppert und leckt viel.

6^h 37′ p. m. Würgbewegungen.

6^h 47′ p. m. Unruhe, Schreckhaftigkeit.

7^h 00′ p. m. Erbrechen ist bisher nicht eingetreten.

Auch in diesem Versuche ist eine Abschwächung der Brechen erregenden Wirkung und zwar hier durch subkutane Injektion von Cerchlorid eingetreten.

Besonders auffallend war, daß die Vorbehandlung mit Cerium auch auf die allgemeine Apomorphinwirkung deutlich abschwächend einwirkte. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit war bei

Einverleibung von Apomorphin allein viel deutlicher und hielt auch längere Zeit an. Während die Apomorphinwirkung bei Vorbehandlung mit Cerchlorid nur gering war, trat sie im anderen Falle ganz auffallend hervor. Die Versuche bestätigen die Vermutung, daß das Cerium doch nicht lediglich als lokales Adstringens aufzufassen ist. Es besteht vielmehr die Wahrscheinlichkeit, daß ihm auch eine sedative Wirkung zukommt. Dieselbe ist aber nur eine schwache und kann mit der Wirkung der Narkotica nicht verglichen werden. Sie könnte vielleicht eher an die Seite der Bromwirkung gesetzt werden, deren Wesen neuerdings in einer Verschiebung des Mineralstoffwechsels gesehen wird. Vielleicht hängt damit zusammen, daß Cerium auch bei sonstigen Reizzuständen infolge chronischen Hustens, sowie auch bei nervösen Erregungen, endlich bei Epilepsie und Chorea, nützlich sein soll.

Nachdem die Wirkung auf den Gesamtorganismus durch Versuche an verschiedenen Tieren einigermaßen festgestellt war, soll in den folgenden Versuchen die weitere pharmakologische Analyse des Vergiftungsbildes durch Prüfung an einzelnen Organen durchgeführt werden. Zunächst wurde die Wirkung auf den Kreislauf studiert.

Über die Wirkung auf den Kreislauf.

23. Versuche am gefensterten Froschherz.

Zur Beobachtung der Herzwirkung in situ wurden einige Versuche an Fröschen mit freigelegten Herzen angestellt.

Bei einer Temporaria von 42 g Gewicht sank die Pulsfrequenz von ursprünglich 70 in der Minute nach Injektion von 1 mg Cerchlorid auf 58; nach 10 mg auf 50, und nach insgesamt 60 mg auf 44 Pulse. Die Herzaktion wurde immer schwächer und das Herz stand schließlich in halber Systole still.

Bei einer zweiten Temporaria von 42 g Gewicht, normal 83 Pulse, fiel die Frequenz nach Injektion von 10 mg Cerchlorid in den linken Schenkellymphsack in $^1/_2$ Stunde auf 60 Pulse. Nach einer Injektion von 20 mg in den rechten Schenkellymphsack stand das Herz schon nach 5 Minuten in Diastole still. Der Frosch reagierte noch auf mechanische Reize. Vergleichende Versuche mit Aluminiumchlorid ergaben ganz ähnliche Resultate. 5 mg verlangsamen die Herzfrequenz; bei 50 mg erfolgt diastolischer Stillstand.

Aus den Versuchen ging hervor, daß die Kontraktionsgröße schnell abnimmt, daß außerdem bei Versuchen am ganzen Tier eine Verlangsamung eintritt, die beim isolierten Herzen niemals beobachtet wurde, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

24. Versuche am isolierten Froschherz.

Zur Prüfung wurden Eskulenten und Temporarien verwendet. Das Herz wurde nach dem Verfahren von Engelmann-Fühner und Straub in der feuchten Kammer aufgehängt. Als Nährlösung dienten verschiedene Flüssigkeiten (Ringer- und Fühnerlösung). Etwa 30 Versuche ergaben im wesentlichen übereinstimmende Resultate. Denselben ist zu entnehmen, daß eine Lösung von Cerchlorid in Ringer 1 : 2000 sofortigen diastolischen Stillstand herbeiführt. Während der Ventrikel vollkommen gelähmt ist, arbeiten die Vorhöfe noch längere Zeit weiter. Auch 1 : 10000 macht noch diastolischen Stillstand. Beim wiederholten Spülen mit Ringerlösung erholen sich die Herzen nur unvollständig.

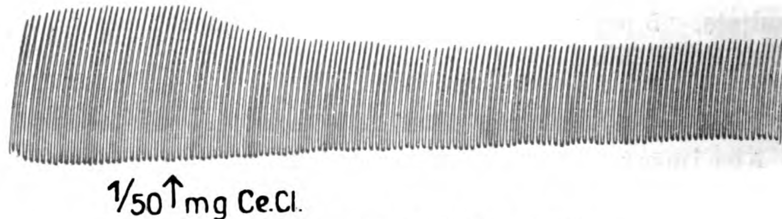
Bei 1 : 20000 nimmt die Hubhöhe allmählich ab. Sie sinkt bis unter die Hälfte der normalen. Die Frequenz bleibt dagegen die gleiche. Durch mehrmaliges Auswaschen erholen sich die Herzen wieder allmählich, so daß nach mehreren Stunden, oft erst am folgenden Tag, die Herztätigkeit wieder völlig normal wird (vgl. Kurve 1—6).



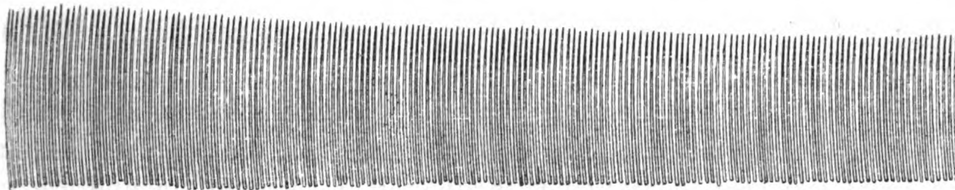
Kurve 1. Isoliertes Froschherz. Cerchlorid 1 : 20 000.



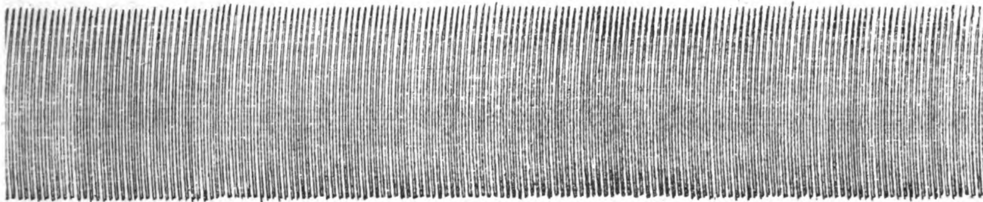
Kurve 2. Cerchlorid 1 : 25 000.



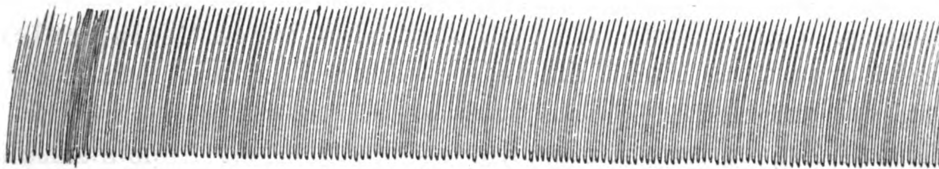
Kurve 3. Cerchlorid 1 : 50 000.



Kurve 4. Cerchlorid 1 : 62 000.



Kurve 5. Cerchlorid 1 : 75 000.



Kurve 6. Cerchlorid 1 : 100 000 (vorbehandeltes Herz).

1 : 50 000 bewirkt eine wesentliche Schädigung, die Abnahme der einzelnen Hubhöhen beträgt weniger als die Hälfte der normalen Höhe.

1 : 60 000 ist bei normalen Fröschen gerade noch ganz schwach wirksam.

Bei 1 : 75 000 ist eine Änderung der Herztätigkeit nicht mehr zu erkennen.

1 : 100 000 ist nur wirksam bei Herzen, die bereits geschädigt sind, z. B. bei vorbehandelten Herzen, die durch Auswaschung wieder normal arbeiten.

Ein erheblicher Unterschied zwischen Eskulenten und Temporarien konnte nicht festgestellt werden. Die Versuche mit Temporarien wurden im Januar, mit Eskulenten im Juni 1923 ausgeführt.

So sehr empfindlich sich das Froschherz gegen Ceriumsalze bei Einbringung in die Herzhöhlen erweist, so wenig wirksam sind Ceriumlösungen, wenn sie auf die Oberfläche des Herzens gebracht werden. Selbst 1%ige Lösungen von Cerchlorid haben, wenn sie

außen auf den Herzmuskel gepinselt werden, fast gar keinen Einfluß auf die Herztätigkeit.

Die Stellung des Ceriums und der übrigen seltenen Erdmetalle zwischen den alkalischen Erdmetallen (Calcium, Barium, Strontium) einerseits und den eigentlichen Erdmetallen (Aluminium und Beryllium) andererseits veranlaßten mich zur Prüfung, ob sich das Cerium zum Ersatz des Calciums in den Nährlösungen verwenden ließe. Die Versuche am isolierten Froschherzen ließen sofort erkennen, daß Cerium eine ganz andere Wirkung besitzt als Calcium. Es zeigte sich, daß in keinem einzigen Falle durch Cerium eine Tonuszunahme eintritt wie durch einen Überschuß von Kalksalz in der Nährlösung. Der Zusatz von Cerium bewirkte die gleiche Änderung, nämlich Abnahme der Hubhöhen, wie sie durch Entzug des Calciums herbeigeführt werden, z. B. beim Ersatz der Ringerlösung durch Kochsalzlösung. Trotzdem wurden von mir zahlreiche Versuche mit kalkfreier Ringerlösung ausgeführt unter Zusatz verschiedener Konzentrationen von Ceriumchlorid. Bei allen Versuchen addierte sich die schädliche Wirkung des Calciummangels zu dem des Ceriumzusatzes. Calciumchlorid läßt sich also durch Ceriumchlorid nicht ersetzen. Auch ein anderes Ceriumsalz, das Cerammontartrat, das am Herzen noch stärker als Cerchlorid wirkt, lieferte die gleichen Ergebnisse. Einige Kontrollversuche mit Aluminiumsalzen (Aluminiumchlorid, Alaun) ergaben, daß die Wirkungen des Aluminiums denjenigen des Ceriums sehr nahe stehen.

Über die Wirkung auf Gefäße und Blutdruck.

25. Gefäßwirkung.

Zur Prüfung der Wirkung auf die Gefäße kam das Verfahren von Läwen und Trendelenburg in Anwendung. Ein Froschgefäßpräparat wurde jeweils nur zu einem, höchstens zwei Versuchen verwendet. Die Zahl der ausfließenden Tropfen wurde graphisch registriert. Die wirksame Grenzkonzentration liegt zwischen 1 : 100 und 1 : 1000. Lösungen 1 : 100 rufen stets sehr starke Gefäßverengerung hervor. Bei 1 : 1000 lassen sich manchmal Wirkungen erkennen, dies ist aber nicht regelmäßig der Fall. Der verschiedene Ausfall der Versuche hängt zweifellos zusammen mit der Adsorbierbarkeit der Ceriumionen an der Gefäßwandung, die bei einzelnen Präparaten großen Schwankungen unterworfen ist. Die starke adstringierende Wirkung des Salzes erklärt ohne weiteres die beobachtete Verengerung der Gefäße.

In einem weiteren Versuche wurde das Verhalten des Blutdruckes am Kaninchen geprüft.

26. Blutdruckversuch.

Kaninchen, 3,5 kg Körpergewicht, männlich.

5. II. 1923. Das Tier erhält 2 g Urethan subkutan $^1/_2$ Stunde vor dem Versuche. Das Manometer wurde mit der rechten Carotis verbunden. Die Injektion erfolgte in eine Vena saphena. Insgesamt wurden 50 mg Cerchlorid injiziert. Bei höheren Dosen besteht die Gefahr der Embolie. In allen Versuchen wurde der Blutdruck unmittelbar nach der Injektion herabgesetzt, die Pulsfrequenz verringerte sich, dagegen wurde die Atmung beschleunigt und vertieft. Nach der anfänglichen Senkung wird der Blutdruck wieder normal oder er kann sogar über die ursprüngliche Höhe hinausgehen. Die Senkung des Blutdruckes ist vermutlich die Folge einer Abschwächung der Herztätigkeit, die sich bei meinen Versuchen am isolierten Froschherz regelmäßig feststellen ließ. Die unmittelbare Wirkung der Injektion von Cerchlorid ergibt sich aus folgender Tabelle (Ausschnitt aus dem Blutdruckversuch).

Blutdruckversuch am Kaninchen.

Cerchlorid	Blutdruck in mm Hg	Puls	Atmung
Normal	112	216	24
Injektion von 10 mg	104	—	—
» » 20 »	96	205	27
» » 10 »	82	—	—
» » 10 »	80	160	30

Die Wirkung des Ceriums auf den Kreislauf dürfte in erster Linie bedingt sein durch die Herzschädigung. Die Gefäßverengerung spielt dabei wohl nur eine untergeordnete Rolle und kommt als eine mehr örtlich begrenzte Wirkung nicht in Betracht.

Über die Wirkung auf das Blut.

27. Beeinflussung der Saponinhämolyse durch Cerchlorid.

Zu den Untersuchungen wurde Blut vom Frosch, Meerschweinchen, Kaninchen und Rind verwendet. Das Verhalten von Salzen der seltenen Erden gegen Blutkörperchen wurde bereits von Mines studiert. Derselbe fand, daß Agglutination eintritt, deren Geschwindigkeit mit steigender Konzentration zunimmt, dann durch ein Maximum geht, um schließlich geringer zu werden und endlich ganz auszubleiben. Bei mittleren Konzentrationen gehen die Blutkörperchen am

leichtesten unter Hämolyse zugrunde. Diese Versuche ließen sich von Hoeber nicht glatt reproduzieren. Die Verhältnisse liegen für die einzelnen Tierarten verschieden (Versuche von Kozawa). Aus den bisher vorliegenden Mitteilungen geht jedenfalls hervor, daß die bei solchen Versuchen beobachteten Unregelmäßigkeiten noch einer besonderen Untersuchung bedürfen. Nach meinen Beobachtungen tritt z. B. keine Hämolyse von gut gewaschenen Rinderblutkörperchen durch Cerchlorid in Verdünnungen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 5000 und 1 : 10000 ein. Auch Hämolyseversuche mit anderen Blutarten verliefen negativ.

Die agglutinierende Wirkung trat dagegen bei allen Versuchen deutlich in Erscheinung. Unterschiede je nach Konzentrationen der Lösung fand ich nicht. In einer besonderen Versuchsreihe prüfte ich den Einfluß von Cerchlorid auf die Saponinhämolyse. Vorversuche ergaben zunächst, daß die hämolytische Wirkung einer Saponinlösung 1 : 4000 durch Cerchlorid in Konzentrationen von 1 : 4000 bis 1 : 200000 nicht gehemmt wird. Auch die Hämolyse von Meerschweinchenblut durch Saponin 1 : 6000 wird durch Cerchlorid in Konzentrationen von 1 : 75000 bis zu 1 : 15000 nicht deutlich beeinflußt.

Dagegen zeigte sich eine vollkommene Hemmung der Saponinhämolyse (1 : 6000), wenn in der Flüssigkeit Cerchlorid in einer Konzentration von 1 : 3000, 1 : 6000 und 1 : 7000 vorhanden war. Bei weiterer Verdünnung 1 : 8000, 1 : 10000 und noch höher wurde dagegen die hämolytische Wirkung des Saponins nicht mehr beeinträchtigt.

Ceriumchlorid beeinflußt auch die Saponinhämolyse von Rinderblut, jedoch schon in weit geringerer Konzentration als bei Meerschweinchenblut. Der hemmende Grenzwert liegt hier bei der Konzentration von 1 : 20000, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle 2.

Beeinflussung der Saponinhämolyse durch Cerchlorid.

Cerchlorid	Nach 24 Stunden
1 : 200000	Vollkommene Hämolyse
1 : 100000	» »
1 : 75000	» »
1 : 50000	» »
1 : 37500	» »
1 : 18750	Keine Hämolyse
1 : 15000	» »

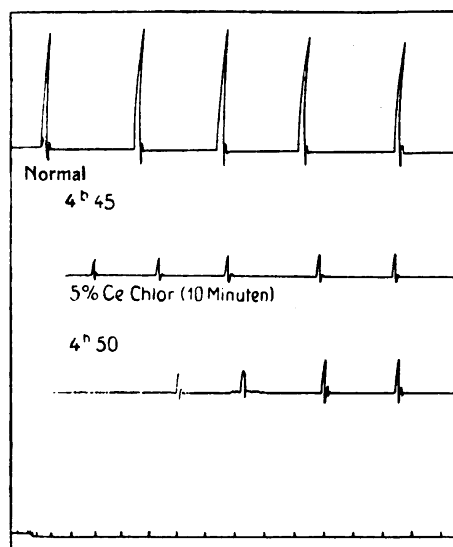
Im Anschluß an die Beobachtungen am Froschherz sollen im nächsten Abschnitt einige Untersuchungen am quergestreiften und glatten Muskel beschrieben werden.

Über die Wirkung auf Muskeln.

28. Versuche am quergestreiften Muskel.

Der isolierte Gastrocnemius von Temporarien wurde in einer feuchten Kammer aufgehängt und durch einzelne Induktionsschläge rhythmisch gereizt. Die Wirkung der Ceriumsalze wurde in der Weise geprüft, daß die Muskeln vor der Reizung verschieden lange Zeit in die Lösungen gelegt oder mit derselben gepinselt wurden.

Es wurden sowohl Versuche mit direkter Muskelreizung als auch mit indirekter Reizung vom Nervus ischiadicus aus angestellt. In allen Fällen wurde zur Kontrolle der zweite Gastrocnemius des gleichen Tieres in derselben Weise präpariert und seine normale Ermüdungskurve unter den gleichen Versuchsbedingungen graphisch registriert. Die Grenze der wirksamen Konzentration liegt etwa bei 1 : 1000 Cerchlorid für direkte Reizung. Schwächere Konzentrationen, wie 1 : 5000 oder 1 : 10000 bewirken keine deutlich erkennbaren Unterschiede der Zuckungsreihen. Erst bei Konzentrationen von weniger als 1 : 1000

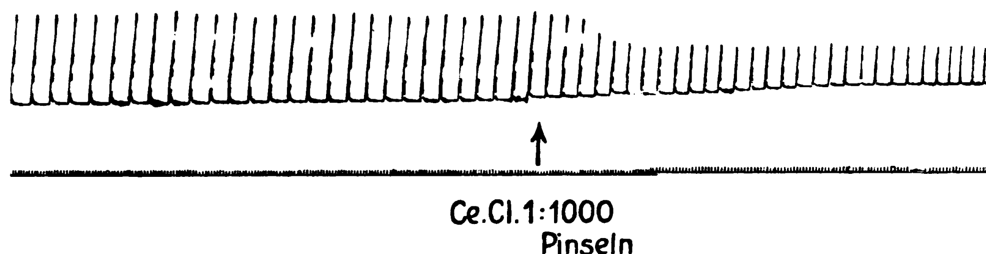


Kurve 7. Froschmuskel (Sartorius, Rana temporaria). Direkte Reizung. Cerchlorid.

(etwa $^{1}/_{300}$ mol. Lösung) ist eine, wenn auch außerordentlich geringe lähmende Wirkung festzustellen. Dieselbe ist sehr deutlich bei einer

Konzentration 1 : 100 ($^1/_{30}$ mol.). Je länger eine solche Lösung auf den Muskel einwirkt, desto stärker ist auch die lähmende Wirkung.

Viel stärker zeigt sich dagegen die Wirkung des Cerchlorids auf die Reizübertragung vom Nerven auf den Muskel. Schon bei der Pinselung des Nerven mit einer Lösung von 1 : 1000 tritt bei indirekter Reizung nach wenigen Sekunden eine erhebliche Abnahme der Zuckungskurven ein. Die Erregbarkeit des Muskels verschwindet rasch (Kurve 7 und 8).



Kurve 8. Froschmuskel (Sartorius, Rana temporaria). Indirekte Reizung. Pinselung mit Cerchlorid 1 : 1000.

Über die Wirkung der Cersalze am Nerv-Muskelpräparat.

Nach vorsichtiger Präparierung des Muskelnervenpräparates vom Frosch wurde dasselbe in einer feuchten Kammer aufgehängt, der Muskel hing dabei in möglichst natürlicher Lage, während der zuführende Nerv auf einer kleinen Unterlage ruhte. Der Versuch kam in der Weise zur Ausführung, daß sowohl der Muskel direkt, als auch indirekt durch den Nerv mit rhythmischen Induktionsschlägen gereizt wurde. Die unter dem Einfluß der Ceriumsalze auf den isolierten Muskel auftretende Veränderung der normalen Ermüdungskurve wurde graphisch registriert. Zur Verwendung kamen Cerchlorid- und Cerammoniumtartratlösungen in Verdünnungen 1 : 100 und 1 : 1000, im Versuch selbst wurde entweder der Muskel oder der Nerv mit diesen Lösungen während der elektrischen Reizung gepinselt oder eingelegt, und die auftretenden Zuckungen mit jenen der normalen Zuckungskurve verglichen. Die normale Zuckungskurve wurde mit dem anderen Gastrocnemius des gleichen Tieres dargestellt. Aus den an 10 Froschmuskelpräparaten von Rana esculenta angestellten Untersuchungen ergibt sich:

1. für den Nerven eine schwache Lähmung bei Bepinseln mit einer Lösung in der Verdünnung 1 : 1000.

Auch die 5 Minuten dauernde Einwirkung der Cersalzlösungen auf den Nerven verursachten keine Änderung des Resultates.

2. Für den Muskel bei direktem Reiz keine Wirkung bei Verwendung der Cersalzlösung 1 : 1000. In der Verdünnung 1 : 100 tritt eine geringe Lähmung auf. Mit zunehmender Konzentration steigerte sich diese mehr und mehr.

In beiden Fällen war die Lähmung schwach, doch führte sie immer zu einer früheren Verminderung der Muskelkraft. Diese zeigte sich in einer Abnahme der Hubhöhe des Muskels und in einem steileren und rascheren Abfall der Ermüdungskurve. Die Wirkung der Cersalzlösungen trat bei schwachen Induktionsschlägen stärker hervor als bei starken Reizen.

Aus den Versuchen ergibt sich jedenfalls, daß nicht nur die Muskeln, sondern auch die motorischen Nerven gelähmt werden. Die kurareähnliche Wirkung zeigt sich ganz besonders deutlich, wenn man verschieden abgestufte Reize verwendet. Je geringer der Rollenabstand, desto deutlicher ist die Herabsetzung der Erregbarkeit der Nerven.

Über den Einfluß seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels liegen interessante Beobachtungen von R. Höber und R. Späth vor. Diese Autoren haben nämlich beobachtet, daß die durch Salze der seltenen Erden gelähmten Muskeln sich nach Einwirkung mittlerer Konzentrationen nicht oder schlecht erholen, daß dagegen die Erholung nach der Vorbehandlung mit kleinen und mit großen Giftkonzentrationen gleich gut erfolgt. Es scheint also bei mittlerer Konzentration eine irreversible Lähmung einzutreten. Worauf diese eigentümliche Erscheinung beruht, habe ich an anderer Stelle nachgewiesen. Es handelt sich um eine Zustandsänderung der Muskelkolloide und zwar um eine Gerinnung des Muskeleiweiß. Nach meinen Beobachtungen zeigen die seltenen Erden in mittlerer Konzentration auch gegen Eiweißlösungen die größte Fällungswirkung, während sowohl schwache Konzentrationen als auch relativ starke Konzentrationen unwirksam sind (vgl. Versuche mit Eiweiß).

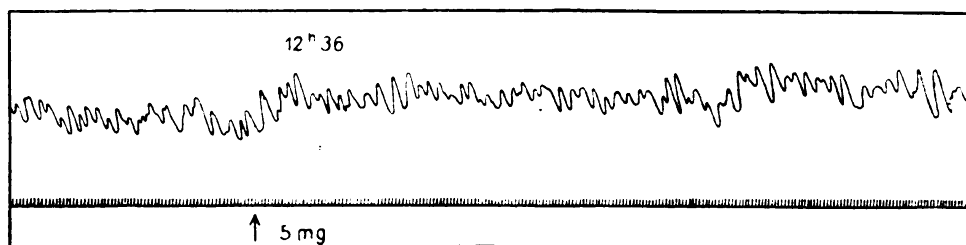
Über die Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Die Versuche wurden zum Teil am isolierten Darm von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, zum Teil am Uterus dieser Tiere angestellt.

29. Versuche am isolierten Rattendarm.

Nach dem Verfahren von Magnus wurden kleine Stücke vom Dünndarm frisch getöteter Tiere entnommen und sofort in Tyrodelösung von 38° C gebracht. Durch die Lösung wurde ein konstanter Strom von Luft geleitet. Die Pendelbewegungen und peristaltischen

Wellen wurden durch eine Schreibvorrichtung in bekannter Weise auf eine berußte Trommel übertragen. Die Tyrodelösung wurde jeweils frisch zusammengemischt und mit Traubenzucker versetzt. In verschiedenen Versuchen wurden Konzentrationen von 1:10000, 1:5000, 1:3333, 1:2500, 1:1666, 1:1250, 1:1000 Cerchlorid geprüft. Die Wirkung war nicht bei allen Tieren die gleiche. So ergab sich bei einem Versuch bei 1:10000 eine geringe Tonuszunahme; dagegen bei der höheren Konzentration 1:5000 fast keine Veränderung im Typus der Darmbewegung. Erst bei noch höherer Konzentration 1:1666 war wieder eine geringe Tonuszunahme zu bemerken. Bei einer anderen Ratte nahm der Tonus erst bei der Konzentration 1:2500 zu. Alle schwächeren Konzentrationen waren ohne Wirkung (Kurve 9).



Kurve 9. Isolierter Rattendarm. Cerchlorid 1:10000. Zeit = 1 Sekunde.

30. Versuche am isolierten Darm des Meerschweinchens.

Bei Meerschweinchen waren Konzentrationen 1 : 10000 Cerchlorid ohne Einfluß. Die Grenze der Wirksamkeit lag bei 1 : 5000. Hier zeigte sich eine allmähliche Zunahme des Tonus, ohne daß sich die peristaltischen Bewegungen wesentlich änderten. Erst bei Konzentrationen von 1 : 1000 steigerte sich auch die Peristaltik und blieb lange Zeit, bis zu 2 Stunden, deutlich erhalten. Darauf begann der Darm abzusterben.

31. Versuche am isolierten Darm des Kaninchens.

Es wurde der folgende Versuch (s. S. 247) ausgeführt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß sich die ersten Wirkungen des Cerchlorids beim empfindlichen Rattendarm nach Einwirkung von 1 : 10000 zeigen. Beim Meerschweinchen waren etwas höhere Konzentrationen nötig (1 : 5000). Beim Kaninchen lag die Grenze ähnlich wie beim empfindlichen Rattendarm (1 : 12500). Die Wirkung war in allen Fällen die gleiche. Die schwächsten Konzentrationen führen zu einer geringen Tonuszunahme, ohne daß sich die Peristaltik

15. II. 23. Kaninchen, schwarz, weiblich, 3050 g Körpergewicht.

Zeit		Bemerkungen
12 h 40′ p. m.	Versuchsbeginn	
12 h 42′ p. m.	1:50000 Cerchlorid	Keine Veränderung.
12 h 43′ p. m.	1:25000 »	» »
12 h 44′ p. m.	1:16666 »	» »
12 h 49′ p. m.	1:12500 »	Geringe Tonuszunahme, heftige Peristaltik.
12 h 50′ p. m.	1:10000 »	Peristaltik verlangsamt.
12 h 51′ p. m.	1: 7500 »	
12 h 52′ p. m.	1: 5000 »	Starke Tonuszunahme.
12 h 56′ p. m.	1: 2000 »	Maximale Kontraktion, Lähmung der Peristaltik.
1 h 00′ p. m.		Vollständiger Stillstand der Darmbewegungen.

im allgemeinen verändert. Bei stärkeren Konzentrationen wird die Peristaltik heftiger. Höhere Konzentrationen 1:2000 bis 1:1000 führen zu maximalen Kontraktionen, während gleichzeitig die Peristaltik sich mehr und mehr abschwächt und schließlich ganz zum Stillstand kommt.

32. Versuche am isolierten Meerschweinchenuterus.

In zwei Versuchen an einem jungfräulichen und einem schwangeren Tier wurde nach der Methode von Magnus-Kehrer kleine Uterusstückchen sofort nach Entnahme aus dem getöteten Tier in Tyrodelösung eingesetzt und mit der Schreibvorrichtung verbunden. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den Darmversuchen.

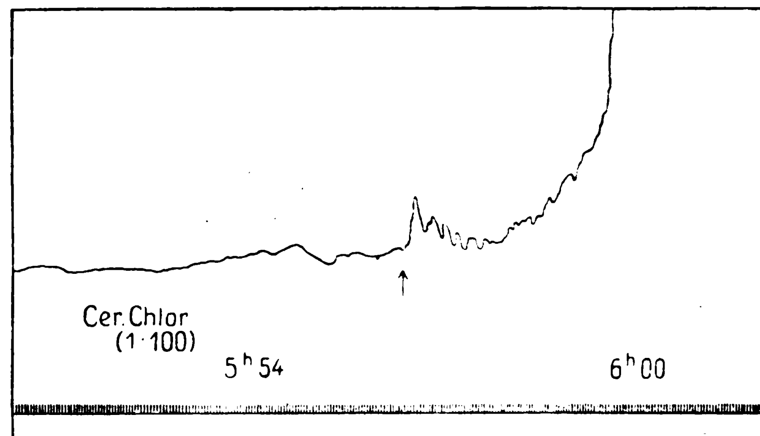
Versuch 32a.

16. V. 23. Meerschweinchen, 300 g Körpergewicht.

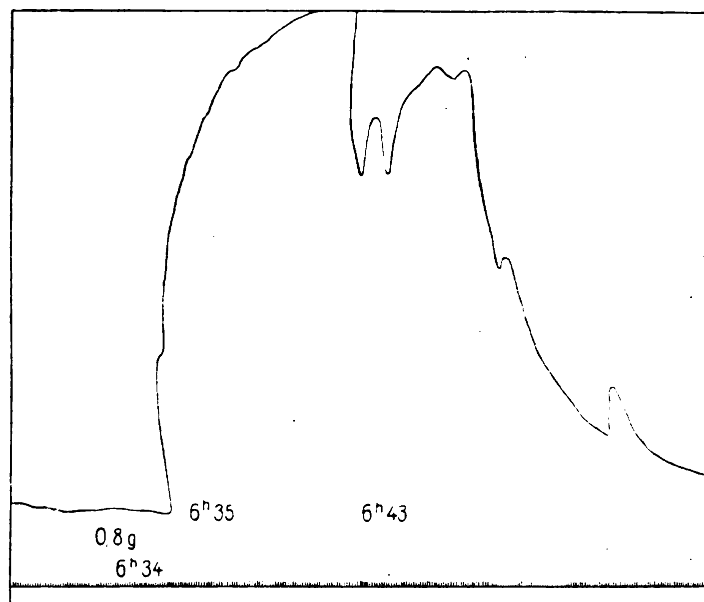
Zeit		Bemerkungen
5 h 29′ p. m.	Versuchsbeginn	
5 h 54′ p. m.	1:50000 Cerchlorid	Keine Änderung.
5 h 55′ p. m.	1:25000 »	» »
5 h 56′ p. m.	1:16666 »	Geringe Tonuszunahme.
5 h 58′ p. m.	1:12500 »	Sehr starke Tonuszunahme.
6 h 00′ p. m.		Tetanische Kontraktion.
6 h 07′ p. m.		Erschlaffung des Uterus.
6 h 20′ p. m.	1: 5000 »	Sofortige Muskelkontraktion.
6 h 35′ p. m.	1: 3000 »	Sofortige Muskelkontraktur von 8 Minuten Dauer.
6 h 46′ p. m.		Keine Kontraktion. Regelmäßige peristaltische Wellen.

Bei einem zweiten Versuch wurde ein gravides Tier verwendet. Hier trat die erste kräftige Kontraktion bei einer Konzentration von 1 : 10000 ein. Bei 1 : 5000 waren die peristaltischen Wellen verstärkt, bei 1 : 2500 kam es noch einmal zu einer steil ansteigenden Kontraktur.

Das schwangere Tier erwies sich demnach nicht empfindlicher als das virginale. Die Wirkung ist ähnlich wie am isolierten Darm. Die Tonuszunahme beginnt etwa bei 1 : 10000; bei höheren Dosen kommt es zu »Tetanus« und dauernder Schädigung des Organs (Kurve 10 und 11).



Kurve 10. Isolierter Meerschweinchenuterus. Cerchlorid 1 : 100.



Kurve 11. Isolierter Rattenuterus. Cerchlorid 1 : 200.

Die Versuche an der glatten Muskulatur des Darms und Uterus stehen in einem Gegensatz zur Wirkung auf das Herz. Dies läßt daran denken, daß es sich nicht lediglich um Eiweißfällung, sondern vielleicht auch um eine Wirkung auf die nervösen Organe handeln könnte. Eine solche Wirkung ließ sich bei den motorischen Nerven zeigen. Es wurden deshalb auch einige Versuche an sensiblen Nerven angeschlossen.

33. Wirkung auf sensible Nerven.

Die Prüfung wurde an Reflexfröschen nach Türk ausgeführt. Den Tieren wurde das Großhirn vollkommen entfernt. Darauf wurden sie etwa 1 Stunde lang ruhig aufgehängt, bis die spontanen Bewegungen erloschen waren. Lösungen von Cerchlorid und Cerammontartrat (1 : 1000, 1 : 100, 1 : 10) wurden auf die Extremitäten gepinselt. Zum Teil wurden die Beine auch 5 Minuten lang in die Lösungen eingehängt. Reizerscheinungen durch Cersalze traten nicht auf. Zur Prüfung der lokalanästhetischen Wirkung wurden Salzsäurelösungen verwendet. Die normalen Froschbeine erwiesen sich in allen Versuchen gegen die Salzsäure ebenso empfindlich, als die mit Cersalzen vorbehandelten. Die Unterschiede waren jedenfalls sehr gering und hielten sich innerhalb der Fehlergrenzen. Eine deutliche lokalanästhetische Wirkung der Cersalze war mit Sicherheit in diesen Versuchen nicht festzustellen. Trotzdem dürfte allen eiweißfällenden Cersalzen eine schwache lokalanästhetische Wirkung zukommen. Dieselbe entspricht etwa der Wirkung des Alauns und anderer adstringierender Substanzen. An den Schleimhäuten der Zunge, der Lippen und der Augen ließen sich bei Selbstversuchen eine geringe Herabsetzung der Empfindlichkeit beobachten.

Hierüber wird im nächsten Abschnitt, der die lokalen Wirkungen behandelt, eingehender berichtet.

Lokale Wirkungen.

34. Über die Wirkung auf das Auge.

Zur Prüfung auf lokale Wirkungen wurden zunächst einige Versuche am Kaninchenauge vorgenommen. Es wurden Lösungen von Cerchlorid und Cerammontartrat (1 : 1000, 1 : 100, 1 : 20) in den Bindehautsack von Kaninchen eingeträufelt. Besonders die konzentrierten Lösungen bewirken eine mäßige Reizung. Die Tiere schließen die Augen kurze Zeit, die Lidbewegungen sind häufiger. Auf diese schwache Reizung folgt aber keine Entzündung. Die Augen ver-

halten sich am folgenden Tage völlig normal. Die Pupille bleibt unverändert. Die Sensibilität der Hornhaut ist etwas herabgesetzt.

Einige Versuche am isolierten Bulbus von Fröschen (Eskulenten) verliefen negativ. Beim Einlegen in Cersalzlösungen 1 : 10000, 1 : 1000 zeigten sich keine Veränderungen in der Weite der Pupillen.

In einem Selbstversuch wurde die Wirkung auf das menschliche Auge geprüft. In das rechte Auge wurden einige Tropfen Cerchlorid 1 : 1000 gegeben. Es entstanden keine anderen subjektiven Beschwerden als bei der Einträufelung von destilliertem Wasser. Die Lösung 1 : 100 dagegen bewirkte eine etwas unangenehme Schmerzempfindung ähnlich dem Fremdkörpergefühl; infolge der schwach adstringierenden Wirkung entstand ein eigentümlich drückendes Gefühl, das aber in kurzer Zeit wieder verschwand. Objektive Zeichen waren nicht erkennbar.

Über weitere Beobachtungen an der menschlichen Schleimhaut wird im nächsten Abschnitt berichtet.

35. Wirkung auf die menschliche Schleimhaut.

Beim Betupfen von Lippen und Zunge mit 1%iger Cerchloridlösung wurde von fünf verschiedenen Personen ein stark süßlicher alaunähnlicher Geschmack festgestellt. Die Lösung übte gleichzeitig eine stark adstringierende Wirkung auf die Schleimhäute aus, die von einer ganz schwachen Anästhesie gefolgt war. Zum Unterschied von Chlorid löst das Cerammontartrat keine besondere Geschmacksempfindung aus.

36. Wirkung auf tierische Gewebe.

Die starke lokale Wirkung äußert sich besonders bei der subkutanen Injektion von Cerchlorid. Einige Tage nach der Injektion war an beiden Versuchstieren an der Einstichstelle eine rundliche Infiltration bemerkbar, die in den nächsten Tagen in der Umgebung fortschreitend sich immer vergrößerte, um endlich nach Zerstörung der Haut und des Unterhautzellgewebes einem tiefen kraterförmigen Geschwür mit überfallenden Rändern Platz zu machen. Es handelt sich hier nicht um Abszesse durch Infektion, wie durch wiederholte Prüfung auf Bakterien durch gefärbte Ausstrichpräparate festzustellen war. Kleine Tiere, wie Ratten und Mäuse, können, vermutlich zum Teil infolge solcher lokaler Prozesse, nach 1—2 Wochen zugrunde gehen. Bei Katzen und Hunden tritt gewöhnlich nach einer Woche die Einschmelzung des Gewebes auf. Auch bei Fröschen zeigten sich an der Injektionsstelle ent-

zündliche Veränderungen mit Epithelnekrose und Pigmentschwund, wobei die Umgebung sich mehr oder weniger gelbbraun oder dunkelbraun verfärbte.

Um einen Maßstab für die adstringierende Wirkung des Cerchlorids zu erhalten, wurden noch einige Versuche an der Froschlunge ausgeführt.

Über die adstringierende Wirkung.

37. Versuche am Froschlungenpräparat.

Nach dem Verfahren von Dreser wird eine Glaskanüle in die Luftröhre eines frisch getöteten Frosches eingebunden. Das freie Ende der Kanüle wird durch einen Gummischlauch mit dem oberen Ende eines weiten Glasrohres verbunden, dessen unterer Teil in Wasser eintaucht. Durch Verschieben der Röhre wird die zuerst kollabierte Lunge entfaltet und ausgedehnt. Durch genaue Messungen des Druckes läßt sich ein Urteil über die Dehnbarkeit der feuchten Lunge abgeben. Je stärker eine chemische Substanz die tierischen Gewebe in ihrer Elastizität schädigt, d. h. je stärker ihre adstringierende Wirkung ist, desto mehr wird die Dehnbarkeit der Froschlunge beeinträchtigt.

In einer größeren Reihe von Versuchen ließ sich feststellen, daß durch die Einwirkung von Cerchloridlösungen die Lunge von Temporarien starken Verlust der Elastizität erleidet. Die Wirkung ist bei 1%igen Lösungen schon erkennbar, aber zahlenmäßig nicht mit Sicherheit festzustellen. Bei stärkeren Lösungen, 5 und 10%, ist schon nach 5 Minuten deutliche Starre eingetreten. Dies zeigt sich besonders darin, daß die Lunge nach der Druckentlastung nicht mehr völlig kollabiert. Sie nimmt eine Mittellage ein und wird nach 25 Minuten starr und bleibt dauernd gebläht. Eine 5%ige Lösung von Ceriumchlorid hat ungefähr die gleiche adstringierende Wirkung wie eine 2%ige Lösung von Kalium-Alaun.

Für die Stellung des Ceriums und überhaupt der seltenen Erden im pharmakologischen System ist zu berücksichtigen, daß die seltenen Erden starke Basen sind. Ihre Salze reagieren deswegen ähnlich wie Alkali- und Erdalkalisalze meist neutral. Sie stehen den alkalischen Erden, dem Calcium, Strontium, Barium, nahe, auf der anderen Seite aber auch dem Aluminium, wenn man die chemischen Eigenschaften ins Auge faßt. In pharmakologischer Hinsicht ist die verwandtschaftliche Beziehung zum Calcium keine durchgehende. Cerium und Calcium verhalten sich ähnlich insofern, als das Cerium, ähnlich wie die Vermehrung des Calciumgehalts im Blut, die Erreg-

barkeit von Nerven und Muskeln herabsetzt, als beide adstringierend wirken, auch in ihrer lokalen Wirkung eine gewisse Verwandtschaft zeigen. So entstehen bei der subkutanen Injektion des Cerchlorids und auch des Calciumchlorids Infiltrate und Nekrosen. Auf der anderen Seite ist aber die Herzwirkung eine durchaus entgegengesetzte. Calcium besitzt eine energische systolische Wirkung. Es verstärkt die Herztätigkeit, die Kontraktionsgröße nimmt zu, und erst bei höherer Konzentration wird die Herzleistung verringert. Das Cerium dagegen begünstigt die Diastole, ist ein herzlähmendes Gift, ähnlich dem Kalium und den Schwermetallen und macht diastolischen Herzstillstand. Nach dem ganzen Verhalten scheinen die Beziehungen des Ceriums zu den eigentlichen Erdmetallen, dem Aluminium und Beryllium, auch in pharmakologischer Hinsicht am engsten.

Zusammenfassung.

Das Cerium gehört zur pharmakologischen Gruppe des Aluminiums und erinnert in seinem Verhalten vielfach an die Schwermetalle. Wie die Elemente dieser Gruppe ist es vor allem durch lokale Wirkungen ausgezeichnet.

Eiweißlösungen werden besonders bei mittlerer Konzentration gefällt. Starke Konzentrationen bewirken dagegen keine Fällung. Diese Erscheinung ist von Bedeutung für gewisse Eigentümlichkeiten der Wirkung des Ceriums und der übrigen seltenen Erdmetalle. Bei diesen ist nämlich die Zellschädigung nicht in allen Fällen direkt abhängig von der Konzentration, so daß manchmal hohe Konzentrationen geringere Zellschädigungen bewirken als schwächere Lösungen. Die löslichen Ceriumsalze sind kräftige Adstringentien, sie bewirken Agglutination der roten Blutkörperchen, hemmen die Saponinhämolyse, verengen die Gefäße, hemmen die Entwicklung von Bakterien und die Hefegärung, bewirken Plasmolyse von Algen. Bei subkutaner Injektion kommt es zu Gewebsschädigung und Nekrose. Die Resorption erfolgt langsam und schwierig.

Neben der lokalen Wirkung fehlen aber spezifische Ionenwirkungen keineswegs. Dieselben bestehen vor allem in einer Abnahme der Erregbarkeit des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven, in Lähmungserscheinungen des Herzens und der Skelettmuskeln. Am Froschherz in situ wird auch die Frequenz verlangsamt. Der Blutdruck wird zunächst herabgesetzt. Während der quergestreifte Muskel gelähmt wird, erfährt

die glatte Muskulatur (Darm, Uterus) Tonuszunahme bei vermehrter Peristaltik.

Auch das vegetative Nervensystem wird durch die Ceriumsalze beeinflußt, was sich, abgesehen von der Wirkung auf Pulsfrequenz, glatte Muskulatur usw., aus den Schwankungen der Körpertemperatur, dem Verlust des Appetits, dem Auftreten von Durst, der Abmagerung, dem leichten Ausfall der Haare und ähnlichen Erscheinungen schließen läßt. Die genauere Analyse dieser Wirkungen muß die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Durch die bereits heute vorliegenden Ergebnisse des pharmakologischen Versuchs erfährt die therapeutische Verwendung der Ceriumsalze als schwach antiseptisch wirkende Adstringentien und als Sedativa bei Husten, bei den verschiedenen Formen der Hyperemesis, bei Epilepsie und sonstigen Erkrankungen des Zentralnervensystems eine experimentelle Stütze und Begründung.

Literatur.

Mercks Wissenschaftliche Abhandlungen Nr. 35, »Salz der seltenen Erden«. — 1. Berzelius und Hisinger, Gmelin-Kraut, Handb. d. anorganischen Chemie, Heidelberg 1915, Bd. 6, S. 334ff. — 2. Aso, Bulletin of the College of Agricult., Tokio 1904, Bd. 6, S. 143. — 3. Varvaro, Stazioni speriment. Agr. ital. 1913, Bd. 45, S. 917. — 4. Bokorny, Chemikerzeitung 1894, S. 1739. — 5. Drossbach, Zentralbl. f. Bakteriologie 1897, Bd. 21, S. 57. — 6. Hebert, Journ. de Physiologie et de Path. générale 1907, Bd. 37, S. 217 u. 751; Bull. de la soc. chimique de France 1907, Bd. 1, S. 106; C. r. Ac. Sc. 1907, Bd. 145, S. 337. — 7. R. Doerr, Kolloid-Zeitschr. 1920, Bd. 27, S. 277. — 8. Gmelin, Versuche über die Wirkung des Baryts usw., Tübingen 1824. — 9. Wassilieff, Botkins klin. Wochenschr. 1883, Nr. 32—34. — 10. Kobert, Lehrb. der Intoxikationen, Stuttgart 1906, S. 413. — 11. Baehr-Wessler, Archives of intern. Medicine 1909, Nr. 6. — 12. C. Bachem, Arch. intern. de Pharmacodyn. et Ther. 1907, Bd. 17, S. 380. — 13. G. Mines, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 40, S. 327 und 1911, Bd. 42, S. 309. — 14. Höber und Spaeth, Über den Einfluß seltener Erden auf die Kontraktilität des Muskels. Pflügers Archiv f. d. g. Physiologie 1914, Bd. 159, S. 433. — 15. Kozawa, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 60, S. 146. — 16. Fleuri, Flora, 1909, Bd. 99, S. 81. — 17. Szücs, Jahrbuch für wissenschaftliche Botanik 1913, Bd. 52, S. 269.

XV.

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Würzburg.

Über das Verhalten des Tetramins im Stoffwechsel des Warmblüters[1]).

Von

Dr. med. **Helmuth Reinwein.**

(Eingegangen am 25. VII. 1923.)

Vor kurzem habe ich gemeinsam mit D. Ackermann und F. Holtz (1) den Nachweis des Vorkommens von Tetramethylammoniumhydroxyd in der Seeanemone (Actinia equina) erbracht, eines Körpers, der bisher weder in der Tier- noch Pflanzenwelt beobachtet worden ist. Der Kürze halber bezeichneten wir die Substanz als Tetramin.

Da das Tetramin zu den quartären Ammoniumbasen gehört, zeigt es wie lange bekannt, ausgesprochene Kurarewirkung (2). Die Aktinien bilden also in ihrem Körper ein zum mindesten für Wirbeltiere intensiv wirksames Gift; ob auch für die Wirbellosen, muß nach den Erfahrungen Straubs (3) mit Kurare bei Wirbellosen dahingestellt bleiben. Gewisse Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung zwischen Kurare und Tetramin werden angegeben (4).

Da über das Schicksal der Substanz im Stoffwechsel bisher nichts Näheres bekannt wurde (5), habe ich mich bemüht, diese Lücke auszufüllen.

Von vornherein konnte man mit der Möglichkeit rechnen, die Base nach Einverleibung in den Körper im Harn unverändert wiederzufinden, da dies D. Ackermann und F. Kutscher (6) bei anderen quartären Ammoniumbasen (Hexamethylputrescin und Hexamethylcadaverin) gelang. Es war aber auch mit dem Abbau der Base zu rechnen, etwa in dem Sinn der Entstehung des Trimethylaminoxyds ($(CH_3)_3N = O$), welches zum erstenmal in Kutschers Laboratorium von Suwa (7) als ein Produkt der belebten Natur beobachtet wurde.

Bei der geringen Giftigkeit kurareartig wirkender Stoffe nach Verabfolgung per os, gab ich zuerst größere Mengen (50—100 mg) Tetraminchlorid in Milch an Katzen. Dies wurde aber regelmäßig

1) Ausgeführt mit den Mitteln einer Rockefeller-Fortbildungsbeihilfe.

nach spätestens 1 Stunde ausgebrochen. Ich ging deshalb zu subkutanen Injektionen über, bei denen wegen der großen Giftigkeit Dosen von 3 mg pro Kilo Tier nicht überschritten werden durften. Innerhalb 10 Tagen wurden 29 Injektionen gegeben, und auf diese Weise der Katze insgesamt 200 mg Tetramin beigebracht. Den Harn dieser ganzen Zeit, gemeinsam mit dem der darauffolgenden beiden Tage, dampfte ich auf etwa 150 ccm ein und suchte durch aufeinanderfolgende Fällungen mit Phosphorwolframsäure, alkoholischer Pikrinsäure und Goldchlorid-Chlorwasserstoffsäure zuerst die Basen abzutrennen und dann aus ihnen das Tetramin als Goldsalz zu isolieren. Es gelang dies indessen nicht, weil die große Menge anderer Basen (Kaliumhydroxyd, Kreatinin, Purinbasen usw.), welche innerhalb der 12 Tage sich im Harn angesammelt hatten, die Reindarstellung des nur höchstens 200 mg betragenden Tetramins zu sehr behinderten.

Es mußte deswegen ein Weg gesucht werden, der es erlaubte, wesentlich größere Mengen des Giftes in viel kürzerer Zeit einem Versuchstier beizubringen. Dies gelang unter Zuhilfenahme der künstlichen Atmung.

Ein Vorversuch zeigte, daß die stark vermehrte Sekretion der Schleimhäute, die nach der ausgesprochenen Steigerung der Speichelsekretion in allen früheren Versuchen nicht wundernehmen konnte, die Durchführung der künstlichen Atmung sehr beeinträchtigte. Auf Rat des Herrn Professor Paul Hoffmann, dessen freundlicher Hilfe ich mich bei diesen Versuchen zu erfreuen hatte, gelang es schließlich, die Sekretionssteigerung durch sehr große Atropingaben hintanzuhalten. Ursprünglich hatten wir die Gefahr des Tetramins bei künstlicher Atmung in seiner Wirkung auf den Herzvagus sehen zu müssen geglaubt, der wir durch kleine Atropingaben begegnen wollten.

Es gelang auf diese Weise, einen 3 kg schweren Hund 8 Stunden am Leben zu erhalten, nachdem ihm innerhalb der ersten 2 Stunden 1 g Tetraminchlorid zuerst in 1%iger, dann in 2%iger Lösung in eine Jugularvene infundiert war. Später wurde mehrfach Ringerlösung injiziert. Die Harnröhre war abgebunden, und aus der Blase wurden in gewissen Pausen die verschiedenen Harnportionen mit einem Troikart entnommen. Während normaler Hundeharn mit Goldchlorid-Chlorwasserstoffsäure keine Spur einer Trübung liefert, zeigte schon sehr bald nach Einverleibung des Giftes der Harn ohne Eindampfen eine dicke, käsige Fällung mit der genannten Säure. Diese Eigenschaft zeigte auch die letzte Harnportion noch, die ich gewinnen konnte, woraus ich schließe, daß das Tier nicht lange genug gelebt hatte, um alles Tetramin auszuscheiden; mußte man doch auch aus

der völligen Lähmung der Skelettmuskeln bis zum Tode auf ein Verbleiben von gewissen Giftmengen im Körper schließen.

Sämtliche Harnportionen engte ich jetzt auf 50 ccm ein und fällte nach Zugabe von wenig konzentrierter Salzsäure mit 30%iger Goldchlorid-Chlorwasserstoffsäure vollständig aus. Der Niederschlag wurde nach dem Auswaschen auf der Nutsche mehrfach aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, wobei bereits die schwerlöslichen Nadeln des Tetraminchloraurats zutage traten. Der Zersetzungspunkt von 333° und die Analysen bewiesen gleichfalls das Vorhandensein dieses Salzes.

8,119 mg Substanz gaben 3,853 mg Au,
3,042 » » » 1,302 » CO_2 und 0,687 mg H_2O.

	Au	C	H
Gefunden:	47,46%	11,68%	2,53%
Berechnet für $C_4H_{12}NAuCl_4$ Tetraminchloraurat:	47,7 »	11,6 »	2,9 »

Eine minimale Menge des Goldsalzes, mit Schwefelwasserstoff in das Chlorid verwandelt, tötete eine Maus in kurzer Zeit durch Respirationslähmung.

Die Gesamtausbeute an Tetraminchloraurat betrug 2,3 g = 0,61 Tetraminchlorid, welche nach Verabreichung von 1 g Tetraminchlorid wiedergewonnen waren. Diese Ausbeute von 61% würde sicher noch wesentlich höher gewesen sein, wenn es gelungen wäre, das Tier bis zum Verschwinden der Muskellähmungen am Leben zu erhalten.

Man sieht aus diesem Versuch, daß das Tetramin im Stoffwechsel der Warmblüter, wenn überhaupt, so nur in äußerst geringem Maße, angegriffen wird und unverändert in den Harn übertritt, in dem es mit Leichtigkeit qualitativ und quantitativ nachzuweisen ist. Die Methylgruppen haben also auch hier wieder ihre bekannte Schutzwirkung gegen den biologischen Abbau (8) entfaltet.

Literatur.

1. D. Ackermann, F. Holtz und H. Reinwein, Zeitschrift für Biologie Bd. 79, S. 113. — 2. Rabuteau, Compt. rend. 1875, Bd. 76, S. 887; Jodlbauer, Arch. International de Pharmacodyn. et de Thérapie 1900, Bd. 7, S. 183; D. Ackermann, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1, S. 12. — 3. Straub, zitiert nach Heffters Handbuch der Exp. Pharmakol., Bd. 2, 1. Hälfte, S. 183. — 4. Vgl. die Zusammenfassungen von Trendelenburg und von Böhm in Heffters Handbuch, Bd. 1, S. 566 und Bd. 2, S. 179. — 5. Vgl. Trendelenburg, a. a. O., S. 569. — 6. D. Ackermann und F. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. 1920, Bd. 72, S. 177. — 7. A. Suwa, Pflügers Archiv 1909, Bd. 128, S. 421. — 8. D. Ackermann und F. Kutscher, a. a. O., S. 185.

XVI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.

2. Reihe.

34. Physikalisch-chemische Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Tannins.

Von

Hans Handovsky und **Takeo Masaki** (Niigata).

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 14. VIII. 1923.)

Wir haben uns zur Aufgabe gemacht, die Wirkung einer Substanz auf tierische Zellen zu untersuchen, von der keinerlei elektive Wirkung bekannt und wahrscheinlich ist, in deren Wirkung also der Ausdruck allgemeiner physikalisch-chemischer Wirksamkeiten vermutet werden kann. Eine solche Substanz schien uns das Tannin zu sein, dessen bekannte adstringierende Wirkung mit der kolloiden Beschaffenheit seiner Lösungen in Zusammenhang gebracht werden darf.

Wir haben zunächst die Einwirkung des Tannins auf Kaninchen- und Gänseerythrocyten untersucht, indem wir beobachteten, welche Veränderungen das ultramikroskopische Bild, das Volumen, die Zytoptose[1]), die Saponinhämolyse und der Sauerstoffverbrauch erleiden, wenn man Tannin auf sie einwirken läßt; außerdem haben wir noch den Einfluß des Tannins auf die faradische Erregbarkeit des Nervus ischiadicus von Temporarien, auf die Tätigkeit des künstlich durchströmten Froschherzens, sowie auf die Empfindlichkeit beider Vorgänge gegenüber elektiven Giften geprüft.

Zur Verfügung hatten wir dank der Freundlichkeit von Herrn Prof. Freudenberg-Karlsruhe ein Tanninum purissimum levissimum aus japanischen Galläpfeln, Ernte 1910 (Aschengehalt: 0,3 %).

1) Wir folgen dem Vorschlag W. Heubners statt »Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen« Zytoptose zu sagen (vgl. Verhdl. D. Ges. inn. Med. 1922, Bd. 34, S. 325).

I. Versuche an Blutzellen.

Das Kaninchenblut wurde stets aus der Ohrvene entnommen, durch Schütteln defibriniert, dreimal mit isotonischen Salzlösungen gewaschen, deren Zusammensetzung bei allen Vergleichsversuchen natürlich identisch war, in verschiedenen Versuchsreihen jedoch wechselte; schließlich wurde eine 5%ige Blutaufschwemmung in der betreffenden Lösung hergestellt; bei all diesen Vorgängen wurde strenge auf Gleichmäßigkeit, vor allem auch auf Gleichheit der benötigten Zeit gesehen; zu jedem Versuch wurden 5 ccm der Blutaufschwemmung verwendet; Tannin und Saponin waren stets in derselben Salzlösung wie die Blutkörperchen; nach der Mischung wurden die Proben 2 Stunden im Brutschrank bei 39° gehalten, danach die Zytoptose beobachtet; dann wurden sie 10 Stunden in den Eisschrank gebracht, worauf der Hämolysegrad nach einer stets ad hoc angefertigten Skala auf 5—10% genau bestimmt wurde. Das Volumen wurde in selbst nachgeeichten Trichterröhrchen nach Hamburger bestimmt, die Dunkelfeldbeobachtung geschah durch einen Leitzkondensor, der mit einer Bogenlampe von 4 Ampère beleuchtet wurde.

Die Gänseblutkörperchen wurden aus der Flügelvene entnommen und sonst auf die gleiche Weise bearbeitet.

Versuchsprotokolle.
(Auswahl.)

Versuch 12.
(0,9%iges NaCl.)

Nr.	0,9%iges NaCl in ccm	0,2%ige Tanninlösung	Tanningehalt in %	0,01%ige Saponinlösung	Hämolysegrad	Zytoptose
1	7	0		0	0	—
2	6,2	0		0,8	50	—
3	5,2	1	0.0167	0,8	15	—
4	4,2	2	0.0334	0,8	5	+++
5	3,2	3	0,0500	0,8	0	+++
6	2,2	4	0,0668	0,8	0	+++
7	1,2	5	0,0834	0,8	0	+++
8	5,8	0		1,2	90	—
9	4,8	1	0,0167	1,2	40	—
10	3,8	2	0.0334	1,2	10	+++
11	2,8	3	0,0500	1,2	10	+++
12	1,8	4	0,0668	1,2	5	+++
13	0,8	5	0,0834	1,2	0	+++
14	5,4	0		1,6	100	—
15	4,4	1	0,0167	1,6	90	—
16	3,4	2	0,0334	1,6	10	+++
17	2,4	3	0,0500	1,6	10	+++
18	1,4	4	0,0668	1,6	5	+++
19	0,4	5	0,0834	1,6	5	+++

Nr.	0,9 % iges NaCl in ccm	0,2 ‰ ige Tannin-lösung	Tannin-gehalt in %	0,01 % ige Saponin-lösung	Hämolyse-grad	Zytoptose
20	5,0			2,0	100	—
21	4,0	1	0,0167	2,0	85	—
22	3,0	2	0,0334	2,0	15	+++
23	2,0	3	0,0500	2,0	10	+++
24	1,0	4	0,0668	2,0	10	+++
25	0	5	0,0834	2,0	10	+++
26	6,0	1			0	—
27	5,0	2			0	+++
28	4,0	3			0	+++
29	3,0	4			0	+++
30	2,0	5			5	+++

Beobachtung im Dunkelfeld: Nr. 26: starke Agglutination, einzelne Blutkörperchen o. B. Nr. 27: starke Agglutination, einzelne Blutkörperchen aufgequollen, die meisten mit deutlichen punktförmigen, hell aufleuchtenden Inhomogenitäten im Innern. Nr. 28: wie in Nr. 27. Nr. 30: keine Agglutination! Kontur der Blutkörperchen zackig, im Innern deutliche Inhomogenitäten.

Versuch 22.

Anordnung wie Versuch 12, nur wurden die Blutkörperchen nicht in NaCl, sondern in Ringerscher Lösung (0,9 % NaCl, 0,02 % KCl, 0,02 % $CaCl_2$, 0,01 % $NaHCO_3$) gewaschen und aufgeschwemmt; ebenso Tannin- und Saponinlösung.

Nr.	Ringersche Lösung	0,2 % ige Tannin-lösung	Tannin-gehalt in %	0,01 % ige Saponin-lösung	Hämolyse-grad	Volum der roten Blut-körperchen	Zytoptose
1	6,2	0		0,8	50		—
2	5,2	1	0,0083	0,8	20		—
3	4,2	2	0,0167	0,8	20		+
4	3,2	3	0,0249	0,8	15		+
5	2,2	4	0,0334	0,8	10		+++
6	1,2	5	0,0415	0,8	0		+++
7	5,8	0		1,2	80		—
8	4,8	1	0,0083	1,2	70		—
9	3,8	2	0,0167	1,2	60		+
10	2,8	3	0,0249	1,2	45		+
11	1,8	4	0,0334	1,2	15		+++
12	0,8	5	0,0415	1,2	5		+++

Nr.	Ringersche Lösung	0,2%ige Tannin-lösung	Tannin-gehalt in %	0,01%ige Saponin-lösung	Hämolyse-grad	Volum der roten Blut-körperchen	Zytoptose
13	5,4	0		1,6	100		—
14	4,4	1	0,0083	1,6	80		—
15	3,4	2	0,0167	1,6	80		+
16	2,4	3	0,0249	1,6	70		+
17	1,4	4	0,0334	1,6	40		+++
18	0,4	5	0,0415	1,6	25		+++
19	5,0	0		2,0	100		—
20	4,0	1	0.0083	2,0	100		—
21	3,0	2	0,0167	2,0	90		+
22	2,0	3	0,0249	2,0	85		++
23	1,0	4	0,0334	2,0	55		+++
24	0	5	0,0415	2,0	10		+++
25	7,0	0		0	0	0,0045	—
26	6,0	1	0,0083	0	0	0,0050	—
27	5,0	2	0,0167	0	0		—
28	4,0	3	0,0249	0	0	0,0055	—
29	3,0	4	0,0334	0	0	0,0060	+++
30	2,0	5	0,0415	0	0	0,0060	+++

Untersuchung im Dunkelfeld: Nr. 25 und 26: o. B. Nr. 27, 28, 29 und 30: überall deutliche Inhomogenitäten, aber keine Agglutination!

Versuch 23.

Anordnung wie Versuch 12. Nr. 1—30 in NaCl, Nr. 31—60 in Ringerscher Lösung.

Nr.	Salz-lösung	0,2%ige Tannin-lösung	Tannin-gehalt in %	0,01%ige Saponin-lösung	Hämolyse-grad	Volum der roten Blutkörperchen
1	6,2	0		0,8	90	
2	5,2	1	0,0083	0,8	60	
3	4.2	2	0,0167	0,8	10	
4	3,2	3	0,0249	0,8	10	
5	2,2	4	0,0334	0,8	0	
6	1,2	5	0,0415	0,8	0	
7	5,8	0		1,2	100	
8	4,8	1	0,0083	1,2	90	
9	3,8	2	0.0167	1,2	20	
10	2,8	3	0,0249	1,2	10	
11	1,8	4	0,0334	1,2	10	
12	0,8	5	0,0415	1,2	0	

Nr.	Salzlösung	0,2 %ige Tanninlösung	Tanningehalt in %	0,01 %ige Saponinlösung	Hämolysegrad	Volum der roten Blutkörperchen
13	5,4	0		1,6	100	
14	4,4	1	0,0083	1,6	95	
15	3,4	2	0,0167	1,6	30	
16	2,4	3	0,0249	1,6	20	
17	1,4	4	0,0334	1,6	10	
18	0,4	5	0,0415	1,6	10	
19	5,0	0		2,0	100	
20	4,0	1	0,0083	2,0	100	
21	3,0	2	0,0167	2,0	50	
22	2,0	3	0,0249	2,0	10	
23	1,0	4	0,0334	2,0	10	
24	0	5	0,0415	2,0	10	
25	7,0	0		0	0	0,0052
26	6,0	1	0,0083	0	0	
27	5,0	2	0,0167	0	0	
28	4,0	3	0,0249	0	0	
29	3,0	4	0,0334	0	0	
30	2,0	5	0,0415	0	0	0,0058
31	6,2	0		0,8	90	
32	5,2	1	0,0083	0,8	60	
33	4,2	2	0,0167	0,8	30	
34	3,2	3	0,0249	0,8	10	
35	2,2	4	0,0334	0,9	5	
36	1,2	5	0,0415	0,8	0	
37	5,8	0		1,2	100	
38	4,8	1	0,0083	1,2	80	
39	3,8	2	0,0167	1,2	70	
40	2,8	3	0,0249	1,2	30	
41	1,8	4	0,0334	1,2	20	
42	0,8	5	0,0415	1,2	10	
43	5,4	0		1,6	100	
44	4,4	1	0,0083	1,6	95	
45	3,4	2	0,0167	1,6	80	
46	2,4	3	0,0249	1,6	65	
47	1,4	4	0,0334	1,6	20	
48	0,4	5	0,0415	1,6	10	
49	5,0	0		2,0	100	
50	4,0	1	0,0083	2,0	100	
51	3,0	2	0,0167	2,0	80	
52	2,0	3	0,0249	2,0	80	
53	1,0	4	0,0334	2,0	30	
54	0	5	0,0415	2,0	10	
55	7,0	0		0	0	0,0045
56	6,0	1	0,0083	0	0	
57	5,0	2	0,0167	0	0	
58	4,0	3	0,0249	0	0	
59	3,0	4	0,0334	0	0	
60	2,0	5	0,0415	0	0	

Untersuchung im Dunkelfeld: Nr. 25: Blutkörperchen rund, scharf konturiert, homogen. Nr. 26: Blutkörperchen meist zackig, homogen. Nr. 27: Blutkörperchen stark deformiert, homogen; starke Agglutination. Nr. 28: Blutkörperchen deformiert, homogen; starke Agglutination. Nr. 30: Blutkörperchen stark deformiert, homogen; ganz starke Agglutination. Nr. 55: Blutkörperchen rund, scharf konturiert, homogen. Nr. 56: Blutkörperchen deformiert, erscheinen vergrößert, homogen; keine Agglutination. Nr. 57: Blutkörperchen deformiert, erscheinen vergrößert, Inhomogenitäten in einzelnen Blutkörperchen ganz deutlich, in anderen angedeutet, schwer mit Sicherheit festzustellen; keine Agglutination. Nr. 58: Blutkörperchen scheinen vergrößert, deutliche Inhomogenitäten; keine Agglutination. Nr. 60: Blutkörperchen scheinen stark vergrößert, schwach lichtbrechend; Inhomogenitäten kaum zu erkennen, aber im ganzen Gesichtsfeld kleinste leuchtende Teilchen.

Versuch 25.

Versuchsanordnung wie Versuch 12. In Nr. 1—12 sind Blutkörkerchen in 0,9% NaCl gewaschen und aufgeschwemmt, in Nr. 13—24 in 0,9% NaCl + 0,01% $NaHCO_3$, in Nr. 25—36 in 0,9% NaCl + 0,02% $CaCl_2$, in Nr. 37—48 in 0,9% NaCl + 0,02% KCl; Saponin und Tannin sind stets in denselben Salzlösungen gelöst, in denen die Blutkörperchen aufgeschwemmt sind.

Nr.	Salz-lösung	0,2%ige Tannin-lösung	Tannin-gehalt in %	0,01%ige Saponin-lösung	Hämolyse-grad	Zytoptose	Volum der roten Blut-körperchen
1	5,0	0		2,0	100		
2	4,0	1	0,0083	2,0	100		
3	3,0	2	0,0167	2,0	30		
4	2,0	3	0,0249	2,0	10		
5	1,0	4	0,0334	2,0	10		
6	0	5	0,0415	2,0	10		
7	7,0	0		0		±	0,0052
8	6,0	1	0,0083	0		±	
9	5,0	2	0,0167	0		+++	
10	4,0	3	0,0249	0		+++	
11	3,0	4	0,0334	0		+++	
12	2,0	5	0,0415	0		+++	
13	5,0	0		2,0	100		
14	4,0	1	0,0083	2,0	100		
15	3,0	2	0,0167	2,0	100		
16	2,0	3	0,0249	2,0	100		
17	1,0	4	0,0334	2,0	40		
18	0	5	0,0415	2,0	20		
19	7,0	0		0		±	0,0045
20	6,0	1	0,0083	0		±	
21	5,0	2	0,0167	0		±	
22	4,0	3	0,0249	0		±	
23	3,0	4	0,0334	0		+++	
24	2,0	5	0,0415	0		+++	

Nr.	Salzlösung	0,2 %ige Tanninlösung	Tanningehalt in %	0,01 %ige Saponinlösung	Hämolysegrad	Zytoptose	Volum der roten Blutkörperchen
25	5,0	0		2,0	100		
26	4,0	1	0,0083	2,0	100		
27	3,0	2	0,0167	2,0	100		
28	2,0	3	0,0249	2,0	80		
29	1,0	4	0,0334	2,0	10		
30	0	5	0,0415	2,0	10		
31	7,0	0		0		±	0,00555
32	6,0	1	0,0083	0		±	
33	5,0	2	0,0167	0		+	
34	4,0	3	0,0249	0		+++	
35	3,0	4	0,0334	0		+++	
36	2,0	5	0,0415	0		+++	
37	5,0	0		2,0	100		
38	4,0	1	0,0083	2,0	100		
39	3,0	2	0,0167	2,0	90		
40	2,0	3	0,0249	2,0	20		
41	1,0	4	0,0334	2,0	10		
42	0	5	0,0415	2,0	10		
43	7,0	0		0		±	0,0054
44	6,0	1	0,0083	0		±	
45	5,0	2	0,0167	0		+++	
46	4,0	3	0,0249	0		+++	
47	3,0	4	0,0334	0		+++	
48	2,0	5	0,0415	0		+++	

Untersuchung im Dunkelfeld: Nr. 7: Blutkörperchen rund, scharf konturiert, homogen. Nr. 19 und 31: ebenso. Nr. 12: Blutkörperchen deformiert, homogen; starke Agglutination. Nr. 24: Blutkörperchen deformiert, homogen; starke Agglutination. Nr. 36: Blutkörperchen deformiert, inhomogen; keine Agglutination. Nr. 48: Blutkörperchen deformiert, homogen; starke Agglutination.

Versuch 26.

Versuchsanordnung wie Versuch 25.

Salzlösung in ccm	2 %ige Tanninlösung	Tanningehalt in %	Saponingehalt	Ringerlösung			0,9 % NaCl + 0,02 » KCl + 0,01 » $NaHCO_3$			0,9 % NaCl + 0,02 » KCl + 0,02 » $CaCl_2$			0,9 % NaCl + 0,01 » $NaHCO_3$ + 0,02 » $CaCl_2$		
				Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose
5,0	0		2,0	1	100		13	100		25	100		37	100	
4,0	1	0,0083	2,0	2	100		14	100		26	100		38	100	
3,0	2	0,0167	2,0	3	90		15	100		27	35		39	100	
2,0	3	0.0249	2,0	4	85		16	95		28	20		40	90	
1,0	4	0,0334	2,0	5	20		17	15		29	15		41	35	
0	5	0,0415	2,0	6	15		18	15		30	10		42	10	

Salzlösung in ccm	2%ige Tanninlösung	Tanningehalt in %	Saponingehalt	Ringerlösung			0,9 % NaCl + 0,02 » KCl + 0,01 » $NaHCO_3$			0,9 % NaCl + 0,02 » KCl + 0,02 » $CaCl_2$			0,9 % NaCl + 0,01 » $NaHCO_3$ + 0,02 » $CaCl_2$		
				Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose	Nr.	Hämolysegrad	Zytoptose
7,0	0		0	7	0	±	19		±	31		±	43		±
6,0	1	0,0083	0	8	0	±	20		±	32		±	44		±
5,0	2	0,0167	0	9	0	±	21		±	33		+++	45		±
4,0	3	0,0249	0	10	0	±	22		+	34		+++	46		+
3,0	4	0,0334	0	11	0	+++	23		++	35		+++	47		+++
2,0	5	0,0415	0	12	0	+++	24		+++	36		+++	48		+++

Blutkörperchenvolum Nr. 7: 0,0051,
» » 19: 0,0053,
» » 31: 0,0049,
» » 43: 0,0052.

Untersuchung im Dunkelfeld: Untersucht wurden Nr. 7, 10, 12, 19, 24, 31, 35, 36, 43, 47 und 48. Agglutination wurde beobachtet in Nr. 24 und 35. Inhomogenitäten in Nr. 10, 12, 35 und 48.

Versuch 32.

Gänseblutkörperchen, 5% in NaCl gewaschen und darin aufgeschwemmt, überall 2 ccm Blutkörperchensuspension.

Nr.	NaCl 0,9 %	Tanninlösung 0,5 %	Tanninlösung 0,05 %	Tanningehalt in %	Zytoptose
1	0	2,0		0,25	+++
2	0,4	1,6		0,2	+++
3	0,8	1,2		0,15	+++
4	1,2	0,8		0,1	+++
5	1,6	0,4		0,05	+++
6	1,9	0,1		0,0125	—
7	1,2		0,8	0,0160	—
8	1,5		0,5	0,0062	—
9	1,8		0,2	0,0025	—
10	1,9		0,1	0,0012	—
11	2,0			0,0000	—

Besprechung der Versuche an Blutkörperchen.

a) Volumen.

Tabelle 1 gibt zusammenfassend einen Überblick über die Volumbestimmungen in unseren Versuchen; die Zahlen lehren übereinstimmend, daß das Tannin das Volumen der roten Blutkörperchen

Tabelle 1.

Das Volumen der Blutkörperchen ist in 10^{-4} ccm ausgedrückt; gemessen wurde das Volumen der in 1 ccm 2,1 %igen Aufschwemmung befindlichen Zellen; Versuch 4—21 in 0,9 % NaCl; Versuch 22 in Ringer.

Tannin-gehalt in %	Versuchsnummer									
	4	5	6	9	11	13	15	16	21	22
0,000	69	58	48	60	56	48	52	51	52	42
0,00835						55	56	62		50
0,0125	70								58	
0,0167	71		52			50	67	65		
0,0208	75	64								
0,025		65	50			60	73	66	60	54
0,0292		70								
0,0334			70	68	68				65	
0,0376				64						
0,0417				65						61

vermehrt und zwar im allgemeinen mit zunehmender Konzentration immer mehr und soweit unsere Versuche in diesem Punkt zu einem Urteil berechtigen, unabhängig von der Ionenzusammensetzung des Mediums; da Tanninlösungen von $[H^+] = 10^{-6}$ bereits intensiv auf das Volumen der roten Blutkörperchen wirken, ist es unwahrscheinlich, daß die $[H^+]$ der Lösung für die Volumveränderungen verantwortlich ist (vgl. S. 270)[1].

Auch das Volumen der Gänseblutkörperchen wird durch Tanninzusatz vergrößert.

b) Ultramikroskopisches Bild.

Im Dunkelfeld zeigen die mit Tannin behandelten Blutkörperchen ein verschiedenes Verhalten, je nachdem die Suspensionsflüssigkeit Ca enthält oder nicht; in Ca-freiem Medium sieht man von einer Tanninkonzentration von 0,0334 % an gelegentlich, aber nicht immer, Inhomogenitäten in den Zellen als kleine hell aufleuchtende Pünktchen auftreten, in Ca-haltigen Medien sind sie regelmäßig und bedeutend intensiver. Dagegen wird in Ca-freiem Medium durch das Tannin stets eine mächtige Agglutination der Zellen hervorgerufen, die im Mikroskop beobachtet werden kann und die bei Anwesenheit von Ca immer ausblieb.

1) Die [H] der tanninhaltigen Lösungen wurde mit Nitrophenol als Indikator bestimmt, elektrometrische Messungen mit der Wasserstoffelektrode mißlangen, sowohl mit platinierten als auch mit unplatinierten Platinelektroden; wir möchten vermuten, daß das Tannin ein Elektrodengift ist.

Eigenartige Verdickungen der Randzone der Zellen haben zuerst Roberts und Boettcher[1]) beobachtet und beschrieben.

c) Zytoptose.

Die durch das Tannin hervorgerufene Zytoptose war bereits Kobert bekannt und wurde von ihm quantitativ untersucht. Wir fanden, daß bei unserer Versuchsanordnung von einer Tanninkonzentration von 0,0334 % an sowohl der Zeit als auch der Konzentration nach ziemlich plötzlich eine totale Zytoptose auftrat. Interessant erscheint uns die große Abhängigkeit der Zytoptose vom Ionenmilieu, die aus der Übersichtstabelle 2 deutlich erkennbar ist.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Salzlösung	0,0167 %	0,0334 %	0,0500 %	0,0668 %	0,0834 %
		Tannin				
25	NaCl	—	+++	+++	+++	+++
	NaCl + KCl	—	+++	+++	+++	+++
	NaCl + $CaCl_2$	—	+	+++	+++	+++
	NaCl + $NaHCO_3$	—	—	—	+++	+++
26	NaCl + KCl + $CaCl_2$	—	+++	+++	+++	+++
	NaCl + KCl + $NaHCO_3$	—	—	+	+++	+++
	NaCl + $CaCl_2$ + $NaHCO_3$	—	—	+	+++	+++
	NaCl + KCl + $CaCl_2$ + $NaHCO_3$	—	—	—	+++	+++

Die Grenzkonzentration, bei der das Tannin zytoptotisch wirkt, wird also durch K-, Ca-, insbesondere aber durch $NaHCO_3$-Zusatz — alle in den Konzentrationen, in denen sie in der Ringerschen Lösung vorkommen — hinaufgeschoben, die zytoptotische Fähigkeit des Tannins also vermindert. Zum näheren Verständnis sei zunächst darauf hingewiesen, daß die zytoptotische Fähigkeit des Tannins nichts mit der Agglutination der Zellen zu tun hat, denn in Ca-haltigem Medium findet auch bei totaler Zytoptose keinerlei Agglutination statt, was auch der Anschauung Höbers über das Wesen der Zytoptose entspricht. Es wäre nun auch möglich, daß das Tannin durch diese Ionen verändert wird; das wäre etwa so zu denken, daß das Tannin durch das Alkali peptisiert würde, und das weniger oberflächenaktive und weniger wirksame Tanninion entstünde, eine Erscheinung, der man ja recht oft begegnet. Da die Gerbsäuren zu den stark oberflächenaktiven Stoffen gehören, versuchten wir uns

1) Vgl. Kobert, Sitzungsber. Naturforsch.-Ges. Rostock, N.F. 6, 1915. — Roberts, Quaterly Il of microsc. scienc. 1863. — Boettcher, Virchows Arch. 1866, Bd. 36, S. 342.

hier mit stalagmometrischen Messungen Aufklärung zu verschaffen; aber Konzentrationen, die auf Blutzellen bereits sehr stark einwirkten (totale Zytoptose usw.), ergaben noch keinen nachweisbaren Einfluß auf die Oberflächenspannung des Wassers, woraus man wieder einmal ersehen kann, daß man nicht zuviel auf die Beeinflussung der Oberflächenspannung Wasser-Luft geben soll, wenn man die Beziehung Zelle-umgebende Flüssigkeit untersuchen will. Um der Beantwortung der Frage doch etwas näher zu kommen, haben wir die zytoptotische Wirkung des Tannins in alkalischer und salzsaurer Lösung untersucht. Aus diesen Versuchen ergab sich, daß OH-Ionen von $6{,}35 \cdot 10^{-4}$n an die Tanninzytoptose hemmen, während H-Ionen von $4{,}2 \cdot 10^{-6}$n an sie fördern. Diese Versuche sagen allerdings nur aus, daß in $NaHCO_3$-Lösungen das OH-Ion für die Hemmung der Tanninwirkung entscheidend ist. Die Frage, ob das OH-Ion auf Tannin oder Zelle wirkt, ist dadurch nicht entschieden, doch sprechen die Befunde, daß auch K und Ca die Tanninwirkung hemmen, dafür, daß man bei der hemmenden Wirkung der OH-Ionen nicht unbedingt an eine Peptisation denken muß.

Unsere gelegentlichen Befunde (drei Versuche), daß das Volumen der roten Blutkörperchen in Ringer kleiner war als in 0,9 %igem NaCl, während Zusatz von $CaCl_2$ oder KCl zur 0,9 %igen NaCl-Lösung keinen deutlichen Unterschied ausmachten, sprechen doch wohl dafür, daß auch die Zellen durch $NaHCO_3$ verändert werden. Es sei übrigens darauf hingewiesen, daß wir stets beobachteten, daß die NaCl-Blutkörperchen im Mikroskop deutlich kleiner aussahen, als die Ringer-Blutkörperchen; dieser Widerspruch scheint uns aufgeklärt, wenn wir mit E. Ponder[1]) annehmen, daß jede Vergrößerung eines Erythrocyten durch den Übergang des zweifach eingedrückten Rotationsellipsoids in eine Kugel eingeleitet wird, wobei auch bei gleichbleibendem Volum der Längsdurchmesser verkürzt wird.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß gewisse Tanninkonzentrationen an roten Blutkörperchen gleichzeitig Vermehrung des Volumens, Zytoptose, Agglutination, Inhomogenitäten hervorrufen, wobei die letzten drei Phänomene sehr stark vom Ionengehalt abhängen Man könnte nun nach den oben erwähnten Versuchen zunächst daran denken, daß das Tannin als Säure wirkt; das ist aber nicht der Fall, denn Tannin macht bei einer $[H^+]$ von 10^{-6}n bereits totale Zytoptose, während eine HCl-Lösung von $[H^+] = 10^{-4,3}$n noch keine totale Senkung macht; die Entladung der Zellen allein kann also die Zytoptose nicht verursachen; wir möchten vielmehr — einen eindeutigen Beweis können wir nicht bringen — am ehesten annehmen

1) Proc. Roy. Soc. Edinburgh 1922, Ser. B, Bd. 94, Nr. B 657, S. 102.

daß das Tannin als Kolloid mit bestimmten Bestandteilen der Zelloberfläche reagiert (vgl. weiter unten) und diese Zelloberfläche so verändert, daß die stabilisierende Beziehung Zelle-umgebende Flüssigkeit dadurch gestört wird; Ausmaß und Art der Veränderung hängt von dem Ionengehalt ab, in dem einen Fall tritt die Zytoptose früher, im anderen später auf, in dem einen Fall tritt Agglutination auf, aber keine beträchtlichen Inhomogenitäten, im anderen umgekehrt. Daß Tannin in größeren Konzentrationen auch ins Innere der Zellen eindringt, läßt sich mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit aus folgendem Versuch schließen: versetzt man Blutkörperchen mit 0,05%igem Tannin, tritt sofort totale Zytoptose ein; schüttelt man nach einiger Zeit wieder um, dann tritt beträchtliche Hämolyse auf, was bei geringeren Tanninkonzentrationen, bei denen es nach einiger Zeit auch zu totaler Zytoptose kommt nicht der Fall ist. Das Tannin ist also wohl in die Zellen eingedrungen, hat keine Hämolyse gemacht, wohl aber das Gefüge der Zellen so gestört, daß bloßes Schütteln Hämolyse hervorruft.

d) Einfluß des Tannins auf die Empfindlichkeit von Zellen für die Wirkung anderer Gifte.

Mit dem oben angedeuteten Mechanismus der Tanninwirkung sind auch Befunde über das Verhalten von mit Tannin behandelten Blutzellen gegenüber anderen Giften gut vereinbar. Sollmann[1]) hat beobachtet, daß Tannin die Wasserhämolyse von Erythrocyten hemmt; Handovsky und Heubner[2]) haben nachgewiesen, daß Tannin in sehr kleinen Konzentrationen die Nitrit-Methämoglobinbildung in roten Blutkörperchen verzögert. Wir haben dem hinzuzufügen, daß Tannin von etwa 0,017% an die Hämolyse durch Saponin abschwächt, wie unsere zahlreichen Versuche lehren. Eigenartig ist der vollkommene Parallelismus (30 Versuche) in der Wirkung des Tannins auf die Zytoptose und auf die Hemmung der Saponinhämolyse; die Konzentration, die totale Zytoptose macht, hemmt auch die Hämolyse durch bestimmte Saponinkonzentrationen vollkommen, Ca, K, $NaHCO_3$ hemmen die Zytoptose des Tannins, sie hemmen quantitativ übereinstimmend die Saponinhämolyse.

Da die Saponinhämolyse mit größter Wahrscheinlichkeit als Oberflächenwirkung aufgefaßt werden kann, sprechen auch diese Versuche dafür, daß die zytoptotische Wirkung des Tannins auf einer Veränderung der Zelloberfläche beruht.

---

1) Journ. Pharm. and exp. Therap. 1921, Bd. 17, S. 63.
2) Dieses Archiv 1923, Bd. 99, S. 123.

Einen Einblick in die Bedeutung der Ionen für die Wirkung des Tannins auf die Saponinhämolyse gewährt Kurventafel 1; in dieser stellen die Abszissen den Tanningehalt, die Ordinaten den Hämolysegrad dar; die NaCl, NaCl + $CaCl_2$, NaCl + $NaHCO_3$ Kurven stammen aus Versuch 24, die anderen aus Versuch 26; der Übersichtlichkeit halber wurden beide Versuche auf einer Kurventafel vereinigt, die Saponinkonzentration war in beiden Fällen die gleiche. Man vergleiche besonders diese Kurve mit Tabelle 2, woraus der Parallelismus der Tanninwirkung auf die Stabilität der roten Blutkörperchen und auf die Saponinempfindlichkeit deutlich hervorgeht.

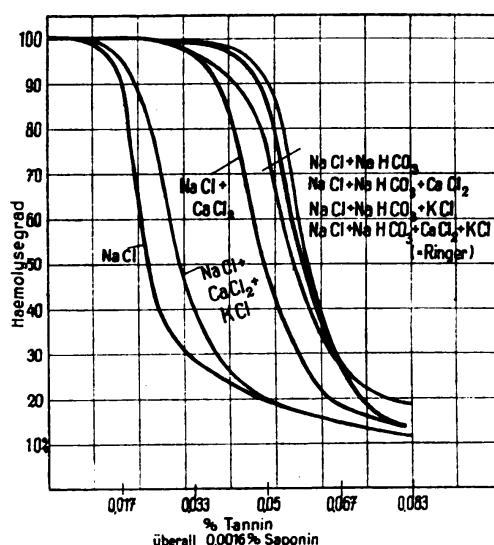


Abb. 1.

Aus diesen Befunden geht ohne weiteres hervor, daß $NaHCO_3$ die Tanninwirkung hemmt, wobei die Anwesenheit von Ca oder K gleichgültig ist; $CaCl_2$ hemmt die Tanninwirkung, KCl wirkt auf diese Hemmung antagonistisch, nicht aber auf die durch $NaHCO_3$ bzw. OH bedingte.

Andererseits hemmt Saponinzusatz auch wiederum die Zyptoptose durch Tannin. Dieser Antagonismus Saponin-Tannin scheint übrigens

Tabelle 3.

1% Gelatine	1‰ Tannin	H_2O	1% Saponin	Fällung
5	2,5	2,5	2,5	++
5	2,5	1,25	3,75	+
5	2,5	0,75	4.25	±
5	2,5	0,	5,0	—

ein allgemein kolloidchemischer zu sein, denn auch die Fällung der Gelatine durch Tannin wird durch Saponin weitgehend gehemmt (vgl. Tabelle 3).

e) Beeinflussung des O_2-Verbrauches.

Nicht nur die Aufnahme gelöster Substanzen wird durch das Tannin verzögert, es gelang uns nachzuweisen, daß auch der Sauerstoffverbrauch von Gänseblutkörperchen beträchtlich herabgesetzt wurde und zwar durch Tanninkonzentrationen, die sonst keinerlei sichtbare Wirkung ausübten (0,0025 %, 0,005 %); die Hemmung des Sauerstoffverbrauches war also die erste für uns nachweisbare Wirkung des Tannins (vgl. Tab. 4). Wir verwendeten dazu die Methodik von O. Warburg und hielten uns dabei an die Darstellung von Siebeck im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden[1]). Wir verwendeten das Blut kurz nach der Entnahme, da es uns nicht auf maximale Werte ankam; geprüft wurde der O_2-Verbrauch von 2 ccm einer 50 %igen Blutaufschwemmung; die CO_2 wurde durch NaOH gebunden; ein Teil der gleichen Blutmischungen wurde gleichzeitig im Thermostaten bei 39° aufbewahrt; diese Proben zeigten während der Dauer der Versuche keinerlei Zytoptose. Leider mußten wir diese ebenso interessanten wie für das Verständnis der Tanninwirkung überhaupt wichtigen Versuche aus äußeren Gründen vorläufig aufgeben. Als Beispiel sei Versuch 3 angeführt: 100 ccm 50 %iger Gänseblutaufschwemmung verbrauchten in 1 Stunde bei 0° und 760 mm Druck 2,86 ccm O_2, bei Zusatz von 0,0025 % Tannin 1,90 ccm, bei Zusatz von 0,005 % Tannin 1,27 ccm.

Diese Befunde über die verminderte Fähigkeit mit Tannin behandelter Zellen andere Stoffe aufzunehmen, sprechen gleichfalls für eine Verdichtung der Zelle irgendwelcher Art, mit größter Wahrscheinlichkeit für eine Herabsetzung des Dispergitätsgrades der Zelloberflächenkolloide mit an einzelnen Stellen lokalisierten Koagulationserscheinungen; die Herabsetzung der Oberflächenspannung könnte an sich schon die Volumvergrößerung erklären (vgl. oben S. 265); diese Ansicht steht der Koberts nicht ferne, der die Adstringentien »Häutchenbildner« nannte und mit dieser grobmechanischen Auffassung ungefähr dasselbe meinte, wie wir es oben auseinander gesetzt haben.

II. Versuche an Froschherzen.

Wie schon erwähnt sind es keineswegs die Blutzellen allein, deren Giftempfindlichkeit durch Tannin herabgesetzt wird. Auch

1) Handbuch biochemischer Arbeitsmethoden.

am in situ künstlich durchströmten Froschherzen [1]) kann man denselben Wirkungsmechanismus beobachten. Wie aus unseren diesbezüglichen Versuchen hervorgeht, wirkt — was man schon lange weiß — das Saponin (Saponariasaponin von Merck) ähnlich wie Digitalis — die Aglukone stehen einander ja chemisch sehr nahe —; so ruft z. B. 0,003 % Saponin puriss. albissimum in etwa 40 Minuten einen systolischen Stillstand hervor; 0,0005 % Tannin, das an sich die Herztätigkeit auch bei dauernder Durchströmung lange Zeit unbeeinflußt läßt, hemmt den Eintritt der Saponinwirkung (70, 75 Minuten). Höhere Tanninkonzentrationen wirken wie auf die Blutzellen so auch auf dss Herz schädigend; wir beobachteten, das 0,01 % Tannin einen sofortigen systolischen Stillstand des Herzens bewirkte, 0,001 % Pulsvolum und Pulsfrequenz herabsetzten; die digitalisähnliche Wirkung des Tannins auf das Froschherz sei hier besonders hervorgehoben; Pietrkowski [2]) hat schon an eine ähnliche die Oberfläche der Herzmuskelkolloide beeinflussende Wirkung der Digitalisglykoside gedacht.

III. Versuche am Nerv. ischiadicus des Frosches.

Auch die Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit des N. ischiadicus männlicher Wintertemporarien durch Gifte läßt sich durch geeignete Tannindosen herabsetzen. Wir untersuchten [3]) den Rollenabstand, bei dem am üblichen Nerv-Muskelpräparat Reizung des Nerven eben eine Zuckung des Muskels hervorrief; Zusatz von Tannin 1 : 1000 war hiebei ohne Wirkung; Kokainchlorid wirkte in einer Konzentration 1 : 95000 lähmend, wir brauchen also einen geringeren Rollenabstand, um eben eine Muskelzuckung zu erzielen; bei Zusatz von Tannin 1 : 10000 war aber Kokainchlorid 1 : 95000 unwirksam, 1 : 75000 unwirksam, erst 1 : 25000 wirkte lähmend. In einer Konzentration 1 : 200 lähmte das Tannin selbst den motorischen Nerven erheblich. Also auch hier die gleiche Wirkung!

Schlußbemerkung.

Das Tannin ist keineswegs die einzige Substanz, die die Aufnahme anderer Substanzen durch Zellen hemmt, was ja wohl die therapeutische Bedeutung der Substanz ausmacht. Vom Rohrzucker, der ja bekanntlich auch lähmende Wirkungen hat, hat der eine von

1) Methode vgl. Handovsky, Pflügers Archiv 1923, Bd. 198, S. 56.

2) Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 98, S. 92.

3) Zur Methodik vgl. die gleichzeitig erscheinende Notiz von Handovsky und Zacharias in dieser Zeitschrift.

uns (H.) in einer größeren Serie von Arbeiten[1]) darauf hingewiesen, daß er die Empfindlichkeit von Erythrocyten gegenüber chemisch und physikalisch-chemisch ganz verschiedenen Giften herabsetzt; dazu stimmt sehr gut der erst vor kurzem von Höber und Memmesheimer erbrachte Nachweis, daß Rohrzucker auch die Aufnahme von Farbstoffen durch rote Blutzellen hemmt. Und doch ist der Wirkungsmechanismus von Tannin und Rohrzucker ein ganz verschiedener, wie die Analyse der Wirkung beider Stoffe, besonders auf Blutzellen ergibt: Vom Rohrzucker braucht man wesentlich höhere Konzentrationen, um die Giftempfindlichkeit beträchtlich zu hemmen, die hemmende Wirkung auf die Wasserhämolyse nimmt nach ausgedehnten Versuchen von J. Bang[2]) mit der Zeit allmählich zu und erreicht erst nach vielen Stunden ein Maximum, der Rohrzucker vermindert schließlich das Volumen der Blutzellen nicht unbeträchtlich und seine zytoptotischen Eigenschaften sind gering; alle diese Gründe sprechen nebst kolloid-chemischen Analogien dafür, daß der Rohrzucker auf das Protoplasma der Zellen gelatinierend wirkt. Anders das Tannin trotz seiner äußerlich vielfach ähnlichen Wirkung! Von diesem müssen wir, wie wir oben auseinander gesetzt haben, annehmen, daß es auch dispersitätsvermindernd wirkt, aber wohl mehr an der Oberfläche der Zellen, und mehr im Sinne einer Koagulation. Also zwei kolloid-chemisch vollkommen verschiedene Mechanismen! Vermutlich entsprechen die in mancher Beziehung phänomenologisch ähnlichen Wirkungen der Narkotika und einiger Schwermetalle (z. B. des Aluminiums) wieder kolloid-chemisch andersartigen Erscheinungen.

Wenn auch unsere Versuche nicht über ein erstes Stadium hinausgekommen sind, glauben wir doch daraus schließen zu können, daß die allgemeinen Bezeichnungen wie Auflockerung und Verdichtung zur Charakterisierung bestimmter biogischer Zustände nicht mehr ausreichen, da ja z. B. die Wirkung von Rohrzucker, Tannin, Narkotika, Schwermetallen in dieser Hinsicht gleichsinnig erscheinen, aber doch verschiedenen Wesens sind. Erst eine nähere kolloid-chemische und chemische Analyse kann uns in den Stand setzen, die in bezug auf manche wichtige Lebensäußerung äußerlich ähnlichen, in ihrem Wesen oft ganz verschiedenen Vorgänge auseinander zu halten.

---

1) Vgl. Pflügers Arch. 1923, Bd. 199, S. 653.
2) Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 85, S. 317.

XVII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut Göttingen.

2. Reihe.

35. Beeinflussung der Vitalität von Protozoen durch chemische Reize, gemessen an der Teilungsgeschwindigkeit.

Von

Hans Handovsky, Eveline du Bois-Reymond und Christa Marie von Strantz.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 14. VIII. 1923.)

Es gibt bekanntlich eine Reihe Substanzen, die die Funktionen von Organen steigern können, wie man an mechanischen und chemischen Funktionen von Geweben bereits vielfach nachgewiesen hat; bei all diesen Funktionssteigerungen handelt es sich um Funktionen, die für die einzelnen Zellarten charakteristisch sind, z. B. die Leistungsfähigkeit des Muskels, das Schlagvolumen des Herzens, die Wasser- und Salzdiurese der Nieren usw., also um spezifische Zellfunktionen; nun gibt es aber auch allgemeine Zellfunktionen, die allen Zellen als belebter Substanz zukommen, z. B. die Fortpflanzung, und es sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob auch solche allgemein charakteristische Funktionen durch chemische Reize gesteigert werden können.

Wir untersuchten die Einwirkung von Reizstoffen auf Balantiophorus minutus, ein Protozoon. Als Reizstoffe verwendeten wir[1]: Arsenige Säure, Undezylensäurevanillylamid, einen nahen Verwandten des Capsicins aus dem spanischen Pfeffer, den Herr Erwin Ott-Münster dargestellt und dem Institut in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt hat, Cantharidin, Amylnitrit und Histamin.

Methodisch hatten wir anfangs sehr große Schwierigkeiten; erst als uns Herr Geheimrat Reichenbach ein in seinem Institut von

---

1) Die Auswahl der Stoffe erfolgte im Einvernehmen mit Herrn Professor W. Heubner, den diese Stoffe im Hinblick auf das Entzündungsproblem interessieren.

S. Amster ausgearbeitetes Züchtungsverfahren von Balantiophorus minutus zur Verfügung stellte, wurde uns das Arbeiten wesentlich erleichtert; es handelt sich dabei um ein Gemeinschaftszuchtverfahren der Protozoen mit Bakterien; in bezug auf die Bedingungen der Züchtung und die Herstellung der Nährlösung (sie enthält etwas Pepton und eine Spur HCl) hielten wir uns genau an die Angaben von Amster[1]); das Verfahren hat sich uns ausgezeichnet bewährt.

Im besonderen verfuhren wir so: Von der Ausgangskultur wurden Einzellkulturen der Paramäcien im hängenden Tropfen angelegt, die nach 24 Stunden meist 8—16, selten 24 Zellen enthielten. Um diese Zeit wurde mit einer feinen Kapillarpipette unter mikroskopischer Kontrolle je ein Tier auf einen Deckglassplitter gesetzt, der in ein Röhrchen von 3, in späteren Versuchen 5 ccm sterilisierter Nährlösung versenkt wurde. Meist wurden alle acht Tochtertiere einer Zelle nebeneinander untersucht, nachdem wir, was schon bekannt ist, beobachtet hatten, daß sich die einzelnen Tochterzellen verschieden schnell teilen. Die Röhrchen wurden stets im Brutschrank bei etwa 25° gehalten; über den Einfluß der Temperatur haben wir die Angaben Amsters (a. a. O.) bestätigen können; unter 15° und über 30° gingen die Tiere sehr schnell zugrunde, von 15—20° und von 27—30° waren die Tiere sehr träge und ihre Vermehrung sehr gering. Bei 25° war die Teilungsgeschwindigkeit am größten. Die Kulturen wurden täglich durchgezählt, indem ein Tropfen mit der ausgeglühten Platinöse dem durchgeschüttelten Röhrchen entnommen und in einer nach unserer Angabe von der Firma Winkel in Göttingen für uns angefertigten, in Quadranten eingeteilten Zählkammer von etwa 0,005 ccm Inhalt gezählt wurde. Bei einiger Übung ging das Zählen so schnell, daß die Eigenbewegungen der Tiere keine Rolle spielten; aus jeder Kultur wurden bei jeder Zählung drei Kammern durchgezählt, um Durchschnittswerte zu bekommen. Im hängenden Tropfen behielten die ersten zwei bis drei Generationen annähernd die gleiche Größe wie das Ausgangstier, die späteren wurden kleiner; im Reagenzglas waren die ersten untersuchten Tiere viel größer als die Ausgangstiere, die späteren waren ebensogroß; bei starker Erwärmung oder toxischer Schädigung wurden sie sehr klein; in ungeschädigten Kulturen sahen wir nie tote Tiere, die an der Unbeweglichkeit und der kugeligen Gestalt sofort zu erkennen waren.

In der Literatur liegen bereits zahlreiche Angaben über die Bedeutung des Milieus und der physikalischen und auch chemischen Veränderungen desselben für die Teilungsgeschwindigkeit vor. Vor allem hat man festgestellt, daß die Lebensdauer der Protozoen im gleichen, wenn auch häufig gewechselten Nährmedium unter gleichen physikalischen Bedingungen beschränkt ist. Maupas[2]), der das zuerst einwandfrei feststellte, züchtete sechs Arten von Protozoen immer unter den gleichen Bedingungen, indem er anfangs alle 5, später alle 2 Tage aus der zahlreich gewordenen Familie ein Individuum weiter impfte und erzielte bei den einzelnen Arten

1) Zentralbl. f. Bakteriol. usw. I. Abt., 1922, Orig.-Bd. 89, Beiheft, S. 166.

2) Maupas, Arch. de zool. exp. 2. Serie, 1888, Bd. 6, S. 164.

215, 316, 319, 320, 660 Generationen; die letzte Generation war senil degeneriert (épuisement sénile), ein Zustand, der sich auch morphologisch charakterisieren ließ; sie war nicht mehr teilungsfähig, vermochte sich auch nicht durch Konjugation zu vermehren; die von der einen Zelle ausgegangene Familie starb also aus. Calkins[1]) hat dann in lange dauernden Versuchen (mehrere Monate fortgesetzte 10 Tage-Perioden) gefunden, daß im Verlaufe der Zucht Depressionsstadien auftreten, in denen sich die Tiere nicht mehr oder gelegentlich in sehr geringem Ausmaß fortpflanzen; Calkins hat seine Tiere mit Heuinfus gefüttert; durch Temperatur- und chemische Reize gelang es ihm, die Tiere über die Depressionen hinwegzubringen, und zwar können die Tiere auch in den Depressionsstadien unter folgenden Bedingungen zu lebhafterem Wachstum angeregt werden[2]): 1. durch Kopulation mit einem Individuum aus anderer Umgebung; 2. durch Behandlung mit Fleischextrakt, Neutralsalzen, K_2HPO_4, Alkohol, Strychnin; 3. durch Veränderung der Temperatur. Die chemischen Stoffe wirken jedoch keineswegs gleichartig. Fleichextrakt wirkt, wenn es der Nahrung dauernd zugesetzt wird, schädigend, wird es nur einmal verfüttert, dann tritt oft erst nach einigen Tagen eine oft Wochen anhaltende Steigerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit ein. Ebenso genügt es, eine Lösung von K_2HPO_4 30 Minuten lang auf die Zellen einwirken zu lassen, um eine lange dauernde Steigerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit gegenüber unbehandelten Tieren hervorzurufen. Auch der Alkohol hat eine nachhaltige Wirkung, man muß ihn aber wohl längere Zeit einwirken lassen; in der Konzentration 1 : 500 vermag er den Tieren über die Depressionsstadien hinwegzuhelfen, aber auch wenn man ihn nach einiger Zeit wegnimmt und die Tiere wieder in gewöhnliches Heuinfus bringt, überstehen sie die Depressionen leichter; zu lange dauernde Einwirkung schädigt allerdings. Anders wirkt das Strychnin; in einer Konzentration 1 : 40000 vermag es gleichfalls über die Depressionen hinwegzuhelfen, die Teilung verläuft viel gleichmäßiger als bei unbehandelten Tieren, aber nur während der Dauer der Einwirkung; bringt man längere Zeit mit Strychnin behandelte Protozoen wieder in gewöhnliches Infus, dann gehen sie sehr bald zugrunde. Schließlich seien noch Versuche von Woodruff[3]) erwähnt, dem es gelungen ist, durch häufige Veränderung des Nährmediums in 41 Monaten 2000 Generationen von Paramäcien zu züchten, ohne daß sich die letzten Generationen weniger schnell teilten als die vorhergehenden.

Unsere Versuche unterscheiden sich von denen der erwähnten Autoren dadurch, daß sie kurzfristig sind. Wir beobachteten, daß sich der Balantiophorus minutus unter den oben angegebenen Bedingungen in 3 Tagen 12—15 mal teilte, dann in weiteren 48 Stunden 2—3 mal, dann einige Tage nicht mehr, im ganzen also in unseren

1) Calkins, Arch. f. Entwicklungsmechanik 1902.

2) Calkins und Lieb, Arch. f. Protistenkunde 1902, Bd. 1, S. 355.

3) Arch. f. Protistenkunde 1911, Bd. 21; vgl. ferner über die in Betracht kommenden Probleme: Korschelt, Lebensdauer, Altern und Tod. 2. Aufl g., Jena 1922.

Versuchen 13—16 mal in 8—9 Tagen, und zwar in den 3 ccm-Versuchen, in den 5 ccm-Versuchen auch 17—18 mal. 200 Normalkulturen verhielten sich in dieser Hinsicht vollkommen gleichartig; innerhalb eines solchen 7—9 Tage dauernden Versuches haben wir die Nährlösung nie gewechselt; ob der fast immer nach 4—5 Tagen auftretende Stillstand der Teilung unbehandelter Kulturen damit zusammenhängt, können wir nicht sagen. Da tote Tiere nie gefunden wurden, kann man nicht annehmen, daß ebensoviele zugrunde gehen, wie neu entstehen; ein Überwuchern der Bakterien, die bei unseren Gemeinschaftszuchten natürlich immer vorhanden sind, tritt jedoch, wenn keine fremden Bakterien durch unsteriles Arbeiten hineinkommen, nicht auf; ein solches Überwuchern der Bakterien ist, wovon wir uns immer wieder überzeugt haben, stets von einer Verminderung der Zahl der Zellen gefolgt (vgl. Tabelle 1, Kultur Nr. 10). Herr Geheimrat Reichenbach war so liebenswürdig, uns darauf aufmerksam zu machen, daß auch bei Bakterien nach einiger Zeit ein vollkommener Stillstand des Wachstums auftritt (Ejkman u. a.), und uns eine unveröffentlichte Preisarbeit aus seinem Institut zur Verfügung zu stellen (zur Bonsen), aus der mit größter Wahrscheinlichkeit hervorgeht, daß der in der Kulturflüssigkeit entstehende Sauerstoffmangel eine wesentliche Ursache dieses plötzlichen Stillstandes des Wachstums der Bakterien ist.

Wir sind nun so vorgegangen, daß wir die einzelnen Kulturen meist 2 Tage, nachdem die Einzellkulturen gesetzt wurden, zu zählen begannen, 2 Tage zählten, um zu sehen, wie sich die einzelnen Tiere teilten, dann einige Kulturen durch Zusatz von 0,3 ccm Giftlösung vergifteten, während die übrigen als Kontrollösungen unvergiftet blieben, beide zählten wir dann weitere 2—4 Tage. Dabei legten wir Wert darauf, immer von den sich gleich schnell vermehrenden Kulturen einer Generation einen Teil zu vergiften und einen anderen als Kontrolle zu verwenden. Anfangs setzten wir den Kontrollen immer 0,3 ccm der Nährlösung zu; als wir sahen, daß dieser Zusatz ohne Einfluß war, unterließen wir ihn später. Leider ist es nicht möglich, die ganzen umfangreichen Versuchsprotokolle zu veröffentlichen, obwohl gerade die großen individuellen Schwankungen in der Teilungsgeschwindigkeit in den einzelnen Kulturen, die die Methode zu einer statistischen machen, strengste Kritik erfordern. Wir haben im ganzen etwa 50 verwertbare Versuche mit je 100 Zählungen gemacht, züchteten etwa 800 Generationen in 62 Wochen, ohne daß sich die Teilungsgeschwindigkeit — die Züchtungen und Zählungen werden fortgesetzt — verringert hätte. In den folgenden Tabellen

ist die Zahl der Individuen angeführt und daneben die Zahl der Teilungen, die unter Zugrundelegung des beifolgenden Schlüssels (Tabelle 1) und unter Berücksichtigung eines Fehlers von $\pm 10\%$ beim Zählen berechnet ist und natürlich eine Idealzahl darstellt für den Fall, daß sich alle Zellen gleichmäßig teilen (vgl. S. 283).

Tabelle 1.

Es entsprechen Individuen	Teilungen
460— 560	9
920— 1 130	10
1 840— 2 250	11
3 690— 4 500	12
7 380— 9 010	13
14 700— 18 000	14
29 500— 36 000	15
59 000— 72 100	16
118 000—144 000	17
236 000—288 000	18
472 000—577 000	19

Die in den Tabellen 2—11 wiedergegebenen Versuche sind so zusammengestellt, daß die in jeder Tabelle besprochenen Kulturen stets von einer Mutterzelle ausgehen.

I. Normaldauerversuch.

Tabelle 2.

Kultur:	Nr. 6		Nr. 7		Nr. 12		Nr. 13		Nr. 10	
Datum	I[1]	T[2]	I	T	I	T	I	T	I	T
11. V.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
13. V.	2 400	11	2 400	11	1 800	11	1 800	11	2400	11[3]
15. V.	22 200	14, 15	18 600	14	6 600	12, 13	23 400	14, 15	2400	11, 12
16. V.	28 200	14, 15	36 000	15	8 400	13	36 000	15	6000	12, 13
17. V.	69 000	16	66 600	16	27 600	14, 15	58 200	15, 16	4200	12
18. V.	69 000	16	69 600	16	29 400	15	86 400	16, 17	3600	12
19. V.	94 200	16, 17	67 800	16	58 200	16	70 800	16	3600	12
22. V.	96 600	16, 17	91 200	16, 17	70 800	16, 17	63 000	16	—	—
23. V.	113 400	16, 17	96 600	16, 17	79 800	16, 17	60 000	16	—	—
24. V.	104 400	16, 17	92 400	16, 17	87 000	16, 17	63 600	16	—	—
26. V.	109 200	16, 17	100 200	16, 17	69 600	16	64 800	16	—	—

Aus dieser Tabelle erhellt die individuelle Ungleichmäßigkeit der Teilungen der Tochterzellen einer Mutterzelle, die rasche Teilung in den ersten 48 Stunden, die langsamere in den darauffolgenden 48 Stun-

1) I = Anzahl der Individuen.

2) T = Anzahl der Teilungen.

3) Mit Bakterien infiziert (vgl. unten im Text); das Überwuchern der Bakterien ist stets durch eine Trübung der Kultur gekennzeichnet.

den, fast vollkommener Stillstand in den darauffolgenden Tagen; Kultur Nr. 10 haben wir am 13. V. künstlich mit Bakterien infiziert; die Folge des Überwucherns der letzteren ist ein sofortiger Stillstand des Wachstums der Protozoen; darum ist steriles Arbeiten unerläßlich!

II. Versuche mit As_2O_3.

(Auswahl aus 14 Versuchen.)

Tabelle 3.

Kultur:	Nr. 67		Nr. 69		Nr. 70		Nr. 72		Nr. 73		Nr. 74	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
13. VII.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
17. VII.	7 800	13	14 800	14	14 400	14	9 600	13, 14	18 000	14	5 400	12, 13
18. VII.	30 000[1])	15	70800[1])	16	43 200[1])	15, 16	34 800	15	64 800	16	39 600[1])	15, 16
19. VII.	52 200	15, 16	118 200	17	76 800	16, 17	66 000	16	85 800	16, 17	76 200	16, 17
20. VII.	66 000	16	123 000	17	97 800	16, 17	78 000	16, 17	100 800	16, 17	94 200	16, 17
21. VII.	98 000	16, 17	147 000	17	107 400	16, 17	78 000	16, 17	107 600	16, 17	102 000	16, 17

Tabelle 4.

Kultur:	Nr. 46		Nr. 47		Nr. 50		Nr. 51	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T
14. VI.	1	—	1	—	1	—	1	—
17. VI.	16 800	14	21 600	14, 15	18 000	14	22 200	14, 15
19. VI.	37 800[1])	15, 16	47 400[1])	15, 16	43 200	15, 16	51 600	15, 16
20. VI.	35 800	15	51 000	15, 16	44 400	15, 16	58 800	16
21. VI.	49 800	15, 16	52 800	15, 16	57 600	15, 16	61 800	16
22. VI.	49 800	15, 16	51 000	15, 16	60 000	16	69 600	16
23. VI.	54 000	15, 16	56 400	15, 16	74 400	16, 17	77 400	16, 17

As_2O_3 tötete in einer Konzentration 1 : 2000 alle Zellen innerhalb 18 Stunden ab, nachdem sie bereits nach 4 Stunden rund und träge, also deutlich geschädigt waren; 1 : 100000 tötete innerhalb 3 Tagen, 1 : 200000 und 1 : 1000000 hemmten die Teilungsgeschwindigkeit immer und zwar beträchtlich, 1 : 4000000 meist noch deutlich. Bei 1 : 40000000 zeigen einzelne Familien (vgl. Tabelle 4) deutliche Hemmung der Teilungsgeschwindigkeit, während die meisten (vgl. Tabelle 3) eine deutliche Förderung aufweisen[2]) (vgl. auch Kurve 2a, 2b).

1) Vergiftet mit As_2O_3 1 : 40 000 000.

2) Förderungen der Teilungsrate durch As_2O_3 1 : 20 000 000 wurden von B. Sand (Ann. soc. des sciences méd. et nat. Bruxelles 1901, Bd. 10) an Stylonychia beobachtet.

In den dazwischen liegenden Konzentrationen ist die Wirkung in den einzelnen Kulturen eines Versuches ungleichmäßig, teils fördernd, teils hemmend, teils fehlend.

III. Versuche mit Cantharidin.

(Auswahl aus 12 Versuchen.)

Das Cantharidin ist nur in flüchtigen Lösungsmitteln löslich; am vorteilhaftesten erwies sich uns das Azeton, weil es schon in sehr niedriger Konzentration imstande ist, größere Mengen Cantharidin zu lösen, ohne besonders giftig zu sein.

Tabelle 5.

Kultur:	Nr. 218		Nr. 221		Nr. 222		Nr. 224	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T
12. XII.	1	—	1	—	1	—	1	—
15. XII.	39 600	15, 16	43 200	15, 16	43 200	15, 16	43 200	15, 16
16. XII.	53 400 [1]	16	45 600 [1]	15, 16	56 400 [2]	15, 16	52 200 [2]	15, 16
17. XII.	4 800	12	7 200	13	46 800	15, 16	42 000	15, 16
19. XII.	8 400	13	13 200	13, 14	43 800	15, 16	46 800	15, 16
20. XII.	12 000	13, 14	13 200	13, 14	46 200	15, 16	48 000	15, 16

Kultur:	Nr. 225		Nr. 226		Nr. 227	
Datum	I	T	I	T	I	T
12. XII.	1	—	1	—	1	—
15. XII.	34 200	15	45 600	15, 16	39 600	15, 16
16. XII.	43 200 [2]	15, 16	52 800	15, 16	43 200	15, 16
17. XII.	41 400	15, 16	63 000	16	52 800	15, 16
19. XII.	31 200	15, 16	69 600	16	61 200	16
20. XII.	38 400	15, 16	80 400	16, 17	61 500	16

Tabelle 6.

Kultur:	Nr. 237		Nr. 238		Nr. 239		Nr. 241		Nr. 242	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
5. I.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
8. I.	30 000	15	30000	15	24600	14, 15	24600	14, 15	40 200	15, 16
9. I.	43 200	15, 16	48000 [3]	15, 16	41400 [3]	15, 16	25200 [4]	14, 15	40 200	15, 16
10. I.	70 200	16	52200	15, 16	49800	15, 16	48000	15, 16	43 200	15, 16
11. I.	81 600	16, 17	59400	16	52200	15, 16	48000	15, 16	51 600	15, 16
12. I.	83 400	16, 17	64200	16	52200	15, 16	59400	16	55 200	15, 16
13. I.	76 200	16, 17	73800	16, 17	63000	16	66600	16	65 400	16

1) Vergiftet mit Cantharidin 1:60 000 in 2%igem Alkohol.
2) Vergiftet mit 2%igem Alkohol.
3) Vergiftet mit 0,5%igem Alkohol (unwirksam).
4) Vergiftet mit Cantharidin 1:200 000 in 0,5%igem Alkohol.

Kultur:	Nr. 243		Nr. 244		Nr. 246		Nr. 248	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T
5. I.	1	—	1	—	1	—	1	—
8. I.	37 800	15, 16	24 600	14, 15	28 800	15	23 400	14, 15
9. I.	42 800[1]	15, 16	46 200[1]	15, 16	63 600[2]	15	48 000	15, 16
10. I.	42 000	15, 16	51 600	15, 16	42 000	15, 16	44 400	15, 16
11. I.	41 400	15, 16	67 800	16	42 000	15, 16	54 600	15, 16
12. I.	51 600	15, 16	76 800	16, 17	50 400	15, 16	59 400	15, 16
13. I.	52 800	15, 16	73 800	16, 17	48 600	15, 16	60 000	16

Tabelle 7.

Kultur:	Nr. 255		Nr. 258		Nr. 259		Nr. 264		Nr. 265		Nr. 269	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
10. I.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
13. I.	3 600	12	5 400	12, 13	4 800	12, 13	9 000	13	4 200	12	6 000	12, 13
15. I.	13 200[3]	13, 14	27 600	14, 15	16 200[4]	14	32 400[4]	15	25 200[4]	14, 15	25 200[3]	14, 15
17. I.	26 400	14, 15	57 600	15, 16	34 800	15	46 800	15, 16	38 400	15, 16	37 200	15, 16
18. I.	35 400	15	58 800	16	51 600	15, 16	64 200	16	43 200	15, 16	41 400	15, 16
19. I.	38 400	15, 16	63 600	16	63 200	16	68 400	16	47 000	15, 16	48 000	15, 16
20. I.	49 800	15, 16	73 800	16, 17	67 600	16	81 600	16, 17	63 200	15, 16	49 200	15, 16

Tabelle 8.

Kultur:	Nr. 277		Nr. 278		Nr. 280		Nr. 281	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T
20. I.	1	—	1	—	1	—	1	—
23. I.	18 000[5]	14	13 200[5]	13, 14	18 000	14	32 400[5]	15
24. I.	41 400	15, 16	22 800	14, 15	30 000	15	41 400	15, 16
25. I.	42 000	15, 16	25 800	14, 15	39 000	15, 16	46 200	15, 16
26. I.	54 800	15, 16	38 000	15	43 800	15, 16	57 600	15, 16
27. I.	65 200	15, 16	55 500	15, 16	47 400	15, 16	60 400	15, 16

Kultur:	Nr. 282		Nr. 283		Nr. 284	
Datum	I	T	I	T	I	T
20. I.	1	—	1	—	1	—
23. I.	30 600[6]	15	16 800[6]	14	13 200[6]	13, 14
24. I.	33 000	15	34 800	15	30 000	15
25. I.	37 200	15, 16	34 200	15	31 200	15
26. I.	38 400	15, 16	39 600	15, 16	36 000	15
27. I.	39 600	15, 16	42 000	15, 16	46 800	15, 16

1) Vergiftet mit Cantharidin 1 : 200 000 in 0,5 %igem Alkohol.
2) Vergiftet mit 0,5 %igem Alkohol (unwirksam).
3) Vergiftet mit Cantharidin 1 : 180 000 in 0,05 %igem Azeton.
4) Vergiftet mit 0,05 %igem Azeton.
5) Vergiftet mit Cantharidin 1 : 220 000 in 0,05 %igem Azeton.
6) Vergiftet mit 0,05 %igem Azeton (unwirksam).

Cantharidin wirkt also in einer Konzentration 1 : 180000 in 0,05 %igem Azeton, das an sich unwirksam ist, schädigend, 1 : 220000 in 0,05 %igem Azeton deutlich anregend auf die Teilungsgeschwindigkeit; auffallend ist das nahe Beisammenliegen von schädigender und anregender Konzentration, worauf wir noch zu sprechen kommen werden. 1 : 60000 in 2 %igem Alkohol, der an sich schädigend wirkt, hemmt die Entwicklung noch stärker als der Alkohol allein; 1 : 200000 ist in 0,5 %igem Alkohol, der an sich nicht wirkt, wirkungslos. Sehr eigenartig und zunächst nicht näher verständlich ist die Tatsache, daß Cantharidin in geeigneten Konzentrationen die schädigende Wirkung des Alkohols verringert: z. B. in einer Konzentration 1 : 100000 die schädigende Wirkung von 2 %igem Alkohol.

IV. Versuche mit Undezylensäurevanillylamid (Pfefferstoff).

(10 Versuche.)

Der Pfefferstoff tötet in einer Konzentration 1 : 20000 in 5 %igem Alkohol sofort, während diese Alkoholkonzentration nicht tödlich, wohl aber stark schädlich ist. Von dieser Konzentration bis zu 1 : 1000000 Hemmung der Teilungsgeschwindigkeit, 1 : 10000000 hemmt gelegentlich auch, direkte Förderung konnte bei keiner Konzentration beobachtet werden; die Versuche in höheren Konzentrationen sind nicht rein, da hier höhere Alkoholkonzentrationen nötig waren.

V. Versuche mit Amylnitrit.

(8 Versuche.)

Amylnitrit wirkt erst in hohen Konzentrationen auf die Protozoen ein; es ist das nicht erstaunlich, wenn auch interessant, da ja das Amylnitrit schon in Spuren eine starke Gefäßwirkung hat. Konzentrationen 1 : 10000 in Azeton zeigen gelegentlich geringe Hemmung der Teilungsgeschwindigkeit, 1 : 5000 deutliche Hemmung; eine anregende Wirkung konnte bei keiner Konzentration einwandfrei festgestellt werden.

VI. Versuche mit Histaminchlorhydrat.

(Auswahl aus 12 Versuchen.)

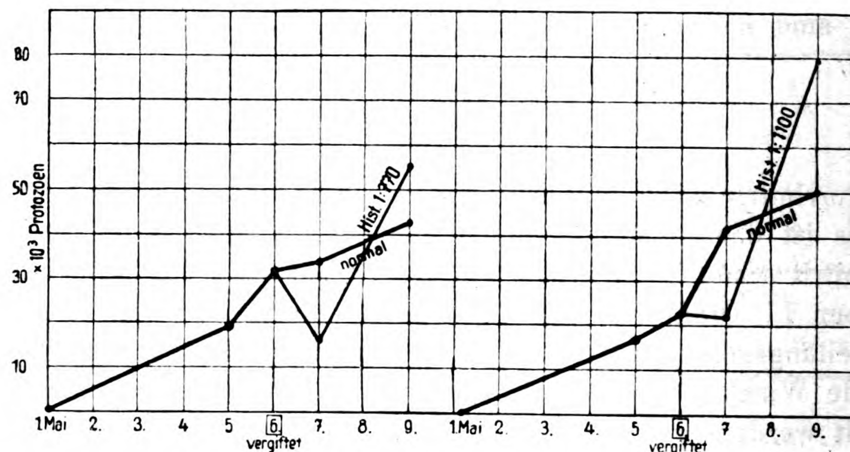
Histamin-HCl tötet die Zellen in einer Konzentration 1 : 330 (HCl ist in der entsprechenden Konzentration unwirksam); bei 1 : 770 gehen sehr viele zugrunde, die Teilungsgeschwindigkeit der übrig bleibenden ist aber wesentlich gesteigert; 1 : 1100 wirkt kaum abtötend (nur in Kultur Nr. 314 waren reichlich tote Zellen zu sehen), wohl aber

Tabelle 9.

Kultur:	Nr. 315		Nr. 317		Nr. 320		Nr. 321		Nr. 322		Nr. 324	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
1. II.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
5. II.	25 200	14, 15	12 000	13, 14	15 600	14	15 600	14	23 400	14, 15	21 000	14, 15
6. II.	34 800 1)	15	28 800 1)	14, 15	26 400 1)	14, 15	25 800	14, 15	36 000	15	34 800 1)	15
7. II.	8 400 2)	13	6 000 2)	12, 13	24 000 2)	14, 15	29 400	15	36 000	15	22 200 2)	14, 15
8. II.	30 000 2)	15	13 800 2)	13, 14	40 800 2)	15, 16	34 200	15	38 400	15, 16	58 200	16
9. II.	54 000 2)	15, 16	29 400 2)	15	58 200	16	43 800	15, 16	42 000	15, 16	77 400	16, 17

Tabelle 10.

Kultur:	Nr. 306		Nr. 308		Nr. 309		Nr. 310		Nr. 313		Nr. 314	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
1. II.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
5. II.	24 000	14, 15	7 800	13	10 200	13, 14	22 800	14, 15	20 400	14, 15	6 600	12, 13
6. II.	31 800 3)	15	16 800	14	25 200	14, 15	27 600	14, 15	29 400 3)	15	13 800 3)	13, 14
7. II.	31 200	15	33 600	15	43 800	15, 16	48 600	15, 16	27 000	14, 15	4 800 4)	12, 13
8. II.	50 400	15, 16	42 600	15, 16	45 000	15, 16	48 000	15, 16	59 400	16	40 200	15, 16
9. II.	73 200	16	46 800	15, 16	46 800	15, 16	55 800	15, 16	84 000	16, 17	83 400	16, 17



Kurve 1a und 1b.

nahm die Teilungsgeschwindigkeit in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung ab, um dann in den nächsten 48 Stunden die der un-

1) Vergiftet mit Histaminchlorhydrat 1 : 770.
2) Viele tote Zellen.
3) Vergiftet mit Histaminchlorhydrad 1 : 1100.
4) Viele tote Zellen.

behandelten Zellen wesentlich zu übertreffen; 1:1500 war unwirksam.

Diese Befunde der Wirkung des Histamins scheinen uns sehr wesentlich zu sein und auch auf das Verständnis der Wirkung der anderen Substanzen ein Licht werfen zu können. Wir glauben auf folgendem Wege zu einem Verständnis der Histaminwirkung zu kommen: Die Zellkultur ist ein heterovitales System[1]), es sind Zellen verschiedener Vitalität darin; diese Verschiedenheit äußert sich auch in einer verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber dem Histamin, ein Teil von ihnen, vielleicht die schwächsten, wird abgetötet. Dadurch können sich die Teilungsbedingungen bereits ändern; zunächst können ja, wie das Reichenbach[2]) für Bakterien wiederholt auseinandergesetzt hat, die in bezug auf ihre Teilungsfähigkeit Tüchtigsten übrig bleiben und man könnte die Zunahme der Teilungsgeschwindigkeit zunächst darauf zurückführen; auch nimmt die Dichte der Kultur ab, was bei Protozoen, wie wir auch selbst gesehen haben, eine gesteigerte Zellteilung hervorruft; daß die übrigen Zellen überhaupt am Leben bleiben, könnte mit der Produktion von Schutzstoffen zusammenhängen, die, wie Bresslau[3]) an anderen Protozoen nachwies, auf chemische Reize gebildet werden können; aber alle diese Erscheinungen erklären noch nicht die Zunahme der Teilungsgeschwindigkeit, die kurze Zeit nach Beginn der Histaminwirkung einsetzt, denn das Histamin bleibt dauernd vorhanden und so müßte wohl ein Teil der neu entstandenen Generation seiner Wirkung zum Opfer fallen, wenn nicht, was wir annehmen wollen, die durch Histamin getöteten und geschädigten Zellen Substanzen produzieren, die die Teilungsgeschwindigkeit der übrigen, wahrscheinlich vitaleren, anregen[4]). Daß abgetötete Zellen tatsächlich einen Reiz zur Teilung für überlebende bilden können, ergibt der folgende in Tabelle 11 wiedergegebene Versuch. Wir haben 15 ccm einer ziemlich angereicherten Kultur in ihrer (bakterienhaltigen) Nährlösung $^1/_2$ Stunde auf 40° erwärmt, so daß Protozoen und Bakterien abgetötet waren, und dann im Vakuum auf 3 ccm eingeengt, von dieser Flüssigkeit wurden je 0,65 ccm den lebenden Kulturen zu-

1) Vgl. Handovsky, Kolloidzeitschr. 1922, Bd. 30, S. 336. — Klin. Wochenschrift 1922, Bd. 1.

2) Vgl. Zentralbl. f. Bakt. usw. I. Abt. 1922, Originalbd. 89, Beiheft S. 15.

3) Ebenda 1922, S. 87.

4) Eine Einwirkung des Histamins auf die Bakterien ist unwahrscheinlich; eine Zunahme — und nur eine solche käme hier in Betracht — ließe sich übrigens an einer Trübung der Kultur erkennen, die wir aber in diesen Versuchen nie beobachtet haben.

gesetzt; während Kontrollversuche ergaben, daß die ebenso behandelte sterile Nährlösung die Teilungsgeschwindigkeit in keiner Weise beeinflußte, beweist Tabelle 11 einwandfrei, daß Zusatz abgetöteter Zellen in der Flüssigkeit, in der sie abgetötet wurden, die Teilungszahl steigert. Aus der Tabelle geht weiter hervor, daß sich nicht alle Zellen in den behandelten Kulturen geteilt haben, sondern nur ein Teil; es sind eben nicht alle Zellen für diese Stoffe empfindlich.

Tabelle 11.

Kultur:	Nr. 431		Nr. 432		Nr. 435		Nr. 436		Nr. 437		Nr. 439	
Datum	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T	I	T
23. VII.	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
26. VII.	9 000	13	9 000	13	24 000	14, 15	27 000	14	20 000	14	15 000	14
27. VII.	202 000	17, 18	229 000	17, 18	233 000	17, 18	236 000	17, 18	250 000	17, 18	194 000	17, 1
29. VII.	220 000	17, 18	230 000[1])	17, 18	235 000[1])	18	240 000[1])	18	250 000[1])	18	210 000	17, 1
30. VII.	256 000	17, 18	338 000	18, 19	434 000	18, 19	425 000	18, 19	452 000	18, 19	265 000	17, 1
31. VII.	299 000	18, 19	409 000	18, 19	462 000	19	462 000	19	444 000	18, 19	275 000	18

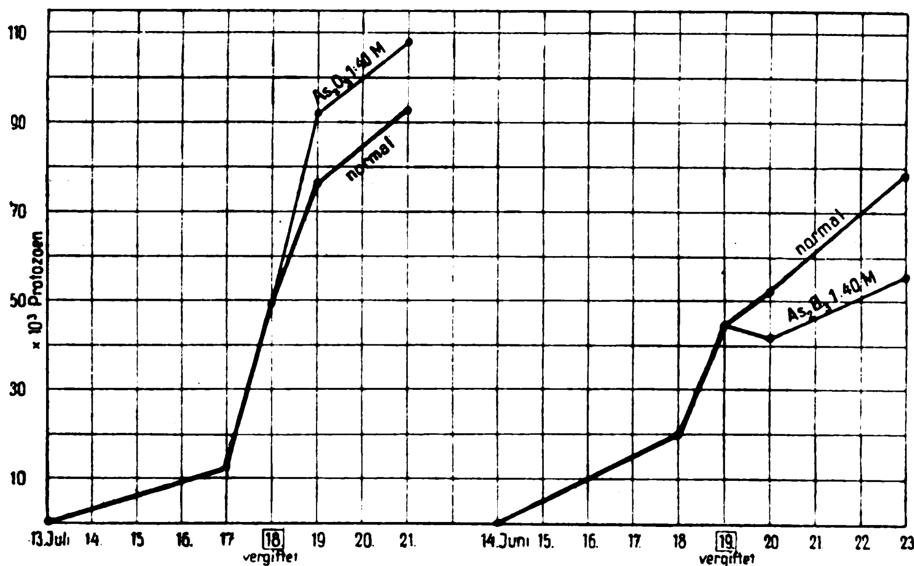
Daß das Histamin auch in Konzentrationen, in denen es keine nachweisbare Abtötung von Zellen verursacht, zunächst einen Stillstand der Teilungen hervorruft, ergibt sich aus den Versuchen in Tabelle 10, die in Kurve 1b graphisch dargestellt sind, und zwar so, daß die Ordinaten die Anzahl der Individuen, die Abszissen die einzelnen Tage vom Beginn der Kultur an bedeuten[2]).

Überblicken wir nunmehr mit den am Histamin gewonnenen Erfahrungen die Versuche mit den übrigen Substanzen. Da ergibt sich zunächst, daß die absolute Zahl der Teilungen nirgends deutlich vermehrt ist außer beim Histamin. Doch haben wir bei den Versuchen mit As_2O_3 und mit Cantharidin bei manchen Konzentrationen so eindeutig ein Überwiegen der Zahl der Individuen in den vergifteten Kulturen gegenüber den unvergifteten beobachtet, daß wir dabei kaum von einem Zufall sprechen können. Die Zahl der Teilungen charakterisiert ja die Vorgänge in einer Kultur nur summarisch;

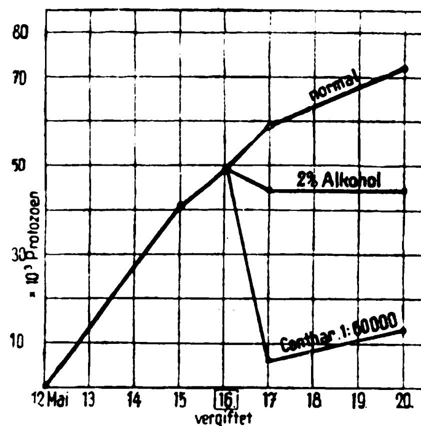
1) Zusatz von abgetöteten Protozoen.

2) Es ließe sich freilich auch die Annahme machen, daß die gleiche Veränderung, die das Histamin in den verschiedenen Zellen hervorruft, in den einen den Tod, in den anderen eine (irreversible) Zustandsänderung bedingt, die die Zellen zu besser teilbaren macht; so muß man sich wohl die zeitliche Fernwirkuug des Fleischextraktes oder des K_2HPO_4 in den oben zitierten Versuchen von Calkins vorstellen, also als eine Art experimentell hervorgerufener Mutation; mit dem Histamin haben wir ähnliche Dauerversuche nicht gemacht.

es können sich innerhalb 24 Stunden, dem Intervall der Zählungen, einzelne Zellen gar nicht, einzelne einmal, einige häufiger geteilt haben, die Endzahl der Individuen hängt von dem zahlenmäßigen Verhältnis dieser verschiedenen Gruppen ab.; die berechnete Zahl der Teilungen ist jedoch eine Durchschnittszahl und gibt uns über die einzelnen Vorgänge gar keinen Aufschluß. Bei der arsenigen Säure haben wir gesehen, daß Konzentrationen 1 : 40000000 bei einem Versuch (vgl. Tabelle 3, Kurve 2a) die Teilungsgeschwindigkeit der Protozoen ver-



Kurve 2a und 2b.



Kurve 3.

mehrt, sie aber in einem anderen Fall (vgl. Tabelle 4, Kurve 2b) vermindert. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die Vitalität beider

aus je einem Individuum hervorgegangener Familien verschieden ist, in der in Tabelle 3 beschriebenen, durch den Arsenik geförderten war sie größer: aus einem Individuum entwickelten sich in 8 Tagen (Durchschnitt aus Kultur Nr. 72, 73, 74) 95 900 Individuen, in der anderen Familie (Tabelle 4, Kultur Nr. 50, 51) in der gleichen Zeit nur 64 800; bei der in Tabelle 4 beschriebenen Familie sieht man (Kurve 2 b) in den ersten 24 Stunden eine deutliche Schädigung und dann wieder eine Zunahme der Teilungen. Das gleiche geht aus den Cantharidinversuchen in Tabelle 5, Kurve 3 hervor. Diese Versuche scheinen uns noch in anderer Hinsicht instruktiv, wenn man sie so anordnet, wie wir es in Tabelle 12 getan haben.

Tabelle 12.

	Kontrolle	Alkohol	Cantharidin
Zahl der Individuen $\times 10^3$ nach 3 Tagen, vor der Vergiftung	48	51,8	49,5
Zahl der Individuen 24 Stunden nach der Vergiftung	57,9	44,1	6,0
Zahl der Individuen 3 weitere Tage später .	70,9	43,4	12,6

Die Schädigung durch den Alkohol ist doch ganz andersartig als die durch das Cantharidin; der 2%ige Alkohol tötet einige Zellen und lähmt das Wachstum der übrigen, das Cantharidin tötet viel mehr ab, die übrigen aber beginnen sich weiter zu teilen. Es scheinen eben bestimmte Substanzen zu sein, die nur auf Zellen bestimmter Vitalität innerhalb einer Zellkultur im Sinne einer Steigerung der Teilungsfähigkeit einwirken; damit sind wohl auch die geringen Konzentrationsunterschiede erklärlich zwischen den hemmenden und — indirekt — fördernden Konzentrationen der verschiedenen Substanzen; beim Histamin 1 : 770 bzw. 1 : 1100, beim Cantharidin 1 : 180000 bzw. 1 : 220000, beim Arsenik ist sogar die gleiche kleine Konzentration einmal fördernd, einmal hemmend.

Zum Schluß wollen wir noch ausdrücklich darauf verweisen, daß natürlich nichts dazu berechtigt anzunehmen, daß jede Schädigung von Zellen eines Zellsystems Anregungen für Teilungen nicht geschädigter Zellen auslösen muß; es ist möglich, daß es sich dabei nur um bestimmte Schädigungen handelt, und es ist sehr wahrscheinlich, daß die Heterovitalität eines jeden Zellsystems sich nicht in veränderter Empfindlichkeit der einzelnen Zellen gegenüber jeder schädigenden Substanz äußern wird; es wird wohl auch auf die Art

der Veränderung ankommen. Daß Schädigungen von Zellen Anregungen zu Zellteilungen geben, ist längst bekannt. Zunächst hat Carrel[1]) gezeigt, daß Leukocyten und Bakterien Förderungs- und Hemmungsstoffe produzieren können; Bier[2]) hat, ausgehend von Virchows Idee vom Reiz als Störung der Zelle, auf Grund seiner eigenen Untersuchungen darauf hingewiesen, daß Gewebsschädigungen Neubildungen anregen; Haberlandt[3]) spricht von Wund- und Nekrohormonen bei Pflanzen, v. Gaza[4]) hat die Bedeutung von Degenerationserscheinungen für Regenerationen nachgewiesen.

1) Vgl. Carrel, Jl. of exp. Med. 1922, Bd. 36, S. 45.
2) Vgl. Münch. med. Woch. 1923, Bd. 70, S. 1006.
3) Beitr. zur allg. Botanik 1921, Bd. 2, S. 1.
4) Arch. f. klin. Chir. 1922, Bd. 121, S. 378.

XVIII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

36. Notizen über die Wirkung einiger Substanzen auf die Erregbarkeit des Nervus ischiadicus des Frosches.

Von

Hans Handovsky und **Reinhard Zacharias.**

(Eingegangen am 14. VIII. 1923.)

Gelegentlich der Prüfung einiger Aminoalkohole und Aminoketone auf ihre lokalanästhetische Wirkung durch den einen von uns[1]) haben wir zur Charakterisierung der für derartige Versuche allgemein üblichen Methode der Prüfung der elektrischen Erregbarkeit des Froschnerven auch die Wirkung anderer Substanzen auf dieses Präparat untersucht. Dabei haben wir einige Beobachtungen gemacht, die uns interessant genug erscheinen, gesondert veröffentlicht zu werden, zumal wir in der nächsten Zeit nicht dazu kommen, die sich daraus weiter ergebenden Probleme zu untersuchen.

Wir wählten eine der bestehenden Methoden: Der Nerv des Nervmuskelpräparates männlicher Temporarien wurde in eine aus einem Paraffinblock ausgeschnittene Wanne gelegt, so daß nur ein ganz kleines Stück herausragte; in diese Wanne wurde die zu untersuchende Lösung gebracht, der Nerv von 5 zu 5 Minuten herausgenommen, abgetupft und auf eine Elektrode gelegt, die mit der Sekundärspule eines Schlittenapparates in Verbindung stand. Immer wurde der Nerv zunächst 30 Minuten in Ringerlösung gelassen und seine Erregbarkeit alle 5 Minuten geprüft, nachdem wir uns überzeugt hatten (vgl. Tabelle 2), daß die Erregbarkeit des Nerven in Ringerlösung in 3 Stunden dauernden Vorversuchen immer dieselbe blieb, während sie in 0,6 % NaCl nach 40—50 Minuten abzunehmen begann. Die Substanzen waren auch sämtlich in Froschringer gelöst (0,6 %

1) Vgl. die demnächst erscheinende Inauguraldissertation von cand. med. dent. Reinhard Zacharias.

NaCl; 0,02% $CaCl_2$; 0,02% KCl; 0,01% $NaHCO_3$). Wir prüften auch diese 30 Minuten lang und suchten die Grenzkonzentration auf, bei der eine Erregbarkeitssteigerung bzw. -herabsetzung auftrat; jedes Präparat wurde nur zur Prüfung einer Konzentration verwendet; der Muskel war während der Dauer eines Versuches in mit Ringer angefeuchtetes Filtrierpapier gehüllt, ohne von diesem berührt zu werden.

Die Rollenabstände für die an der Muskelzuckung eben erkennbare Erregung eines unvergifteten Nerven schwankten bis zu 2 cm; wir nahmen daher die Mittelwerte nnd sprechen von Erregbarkeitssteigerung, wenn der Rollenabstand größer als der Mittelwert + 1 cm, von Lähmung, wenn er kleiner als der Mittelwert — 1 cm ist. Die Zeit unserer Versuche fiel in die heuer sehr früh eingetretene Paarungs- und Laichzeit; wir untersuchten Frösche vor, während und nach dieser Zeit; in diesen Zeitabschnitten war die Erregbarkeit der motorischen Nerven verschieden, worüber die folgende kleine Tabelle Aufschluß gibt.

Tabelle 1.

Zeit	Rollenabstand in cm		
	niedrigst	höchst	mittel
22.—28. II.	33	37	35—36
1.—7. III.	34	37	36
8.—15. III.	38	46	41
16.—23. III.	37	50	42—43
24.—31. III.	38	50	44—45
24.—30. IV.	36	46	41

Wir glauben aus diesen Versuchen auf eine gesteigerte Erregbarkeit der motorischen Nerven während der Paarungs- und Laichzeit schließen zu dürfen.

Versuchsprotokolle.

(Von übereinstimmenden Versuchen wird immer nur je einer veröffentlicht.)

Tabelle 2.

Nerv in 0,6% NaCl		Nerv in Froschringer	
Zeit der Ablesung	Rollenabstand	Zeit der Ablesung	Rollenabstand
8h 52′	40,0	8h 53′	41
8h 57′	40,5	8h 58′	41
9h 06′	41,5	9h 17′	41,5
9h 32′	41	9h 33′	41,5
9h 44′	39	9h 45′	41,5
10h 14′	39	9h 55′	42
10h 37′	34	10h 25′	41,5
11h 01′	33,5	10h 38′	42
11h 28′	32,5	11h 02′	41,5
11h 52′	33,5	11h 41′	42

Tabelle 3.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Gift	Konzentration	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in der Giftlösung	Rollenabstand in der Giftlösung	Rollenabstand in der Giftlösung	Rollenabstand in der Giftlösung	Rollenabstand in der Giftlösung	Rollenabstand in der Giftlösung	E oder L?	Bemerkungen
Cocainum hydrochlor.	1 : 200 000	36	36	37	37	36	37	36	36	36	36	36	36	0	—
	1 : 105 000	35	35,5	36	35,5	36	35,5	39,5	39	40	37	35	35	E	Vorübergehend.
	1 : 100 000	33	33	33	33	33	33	33	32	33	33	33	33	0	—
	1 : 95 000	37	37	37	36,5	36,5	36,5	37	33,5	34,5	33,5	33,5	33,5	L	In Ringer reversibel.
	1 : 75 000	35	35	36	35	35	35	36	33	33	30	31	31	L	» » »
Novokain	1 : 62 000	36	36	36,5	36	36,5	36,5	36,5	37	36,5	36	36	36,5	0	—
	1 : 55 000	36	36,5	39,5	36	36	36,5	35	33	33,5	34,5	33,5	33,5	L	In Ringer reversibel.
Morphinum hydrochlor.	1 : 40 000	37,5	36	36,5	37	37,5	36	37,5	40	40	39,5	38,5	37,5	E	» » »
	1 : 30 000	39,5	39	39	39	39,5	39	34	35	33	35,5	38	39	L	Vorübergehend.
Urethan	1 : 35 000	37	38	37	37,5	38	37	38	39	39,5	40	40	40	E	Nach weiteren 70 Minuten 35,0, nach 180 33,5.
	1 : 25 000	34	35	35	35	34	34	33	32	32,5	32	32	32	L	Nach weiteren 70 Minuten 30,5, nach 180 30,5.
Phenol	1 : 50 000	41	41,5	41	41	42	41	42	41,5	41,5	41	41	41	0	—
	1 : 30 000	37,5	38	37,5	37,7	37,5	37	38	38	37,5	38	38	38	0	—
	1 : 20 000	38	38,5	39	39	38,5	38,5	37	37,5	36,5	36	36,5	36	L	In Ringer reversibel.
Kampfer	1 : 100 000	43	43,5	44	44	43,5	43	44	43	43	43	42,5	43	0	—
	1 : 75 000	39	39	40	39	40	39,5	41,5	41,5	42	42	41,5	42	E	In Ringer reversibel.
	1 : 50 000	37	38	38	37	38	38	38,5	38,5	40,5	43	43,5	44	E	» » »
	1 : 25 000	37	37,5	37	38	38	37,5	38,5	38,5	39,5	40,5	43,5	44,5	E	» » »
	1 : 10 000	43	43,5	43,5	43,5	43	43	44	43,5	42,5	42,5	43	42	L?	—
	1 : 1 000	40	40,5	40	40	40	40	37	35	33,5	30	29,5	29	L	In Ringer reversibel.
Alkohol	1 : 50 000	40	41	40	40	40,5	40	40	44	43,5	44	45	46	E	» » »
	1 : 30 000	41	41	41	41	41	41	42,5	42	43	43	43	43	E	—
	1 : 10 000	42	43	42,5	42,5	43	43	43	43	42,5	42,5	42,5	43	0	—
	1 : 7 000	49	48,5	48,5	48,5	49	49	48,5	48	47	46	48	49	L?	Vorübergehend?
	1 : 5 000	44	44	45	44	44,5	45	40,5	41,5	41	41	41	40	L	—
	1 : 1 000	40,5	41	41	40,5	41	41	35	35	37,5	37	37,5	37,5	L	In Ringer reversibel.

Gift	Konzen-tration	Rollenabstand in Ringer						Rollenabstand in der Giftlösung						E oder L?	Bemerkungen
Chloralhydrat	1 : 50 000	43	42,5	42,5	42,5	42,5	43	53	52	53	52,5	54	53	E	In Ringer in 15 Minuten nicht reversibel.
	1 : 30 000	46	46	45,5	45,5	45	46	51,5	52,5	52,5	51	52	52	E	In Ringer in 15 Minuten nicht reversibel.
	1 : 20 000	41	41	41,5	41	41	41	41,5	42	43	42,5	42	43	E	—
	1 : 10 000	41	42	42	42	41	41	41,5	42	42	41,5	42	42	0	—
	1 : 5 000	41	41	41,5	41	41	51	41,5	41	41	41	41,5	41	0	—
	1 : 1 000	42	43	43	42,5	43	43	43	40	39	40	40	39	L	In Ringer reversibel.
Antipyrin	1 : 5 000	45	46	46	45	45	45	46	45	46	45	45	45	0	—
	1 : 1 000	47	47,5	47,5	47	47	47	47	45,5	45	44,5	44	44	L	In Ringer reversibel.
Veratrinum	1 : 50 000	44	44,5	45	44,5	44	44	48	47	47	48	48	50	E	» » »
	1 : 30 000	42	41	41	41,5	41	41	41,5	41,5	40	40	40	41,5	L?	—
	1 : 20 000	45	45,5	45	45,5	45	45	45,5	45,5	45	45	45,5	45	0	—
	1 : 10 000	43	44	44	43	43	43	38,5	39	39,5	39	39	39	L	In Ringer reversibel.
Strychninum nitric.	1 : 50 000	43	43	42,5	42	42	42	42,5	43,5	44	44	43,5	44	E	In Ringer in 15 Minuten nicht reversibel.
	1 : 30 000	42	42	42	42	42	42	42	40	39	39	39	39	E	—
	1 : 20 000	44	44	44	44	44	44	40	40	40,5	40	39	38	L	In Ringer irreversibel, Nerv zerfällt.
Hydrogenium peroxyd.	1 : 30 000	42	42,5	42	42	43	42,5	42	42,5	43	44,5	47	48	E	In Ringer in 15 Minuten irreversibel.
	1 : 10 000	40	40	41	40,5	40	40	41	40	41	40	40	41	0	—
	1 : 5 000	40	39	39,5	39	39	39	39,5	39	39	39,5	39		0	—
	1 : 1 000	39	39,5	39	39	40	39	40	40	39,5	35	34	34	L	In Ringer reversibel.
Coffeinum purum	1 : 5 000	42	43	42	42	42	43	43	44	46,5	46	47	48	E	In Ringer in 15 Minuten nicht reversibel.
	1 : 1 000	42	43	42	43	42	42	44	45	45,5	45,5	45	45,5	E	In Ringer in 15 Minuten nicht reversibel.
	1 : 500	41	41	41	42	41	41	41	42	42	41	41	42	0	—
	1 : 100	40	40	40	41	40	40	41	41	41	37	0	0	L	In Ringer irreversibel; Nerv zerfällt.
Acidum arsenicosum	1 : 10 000	41	41	40	41	41	41	41	41	40	41	41	41	0	—
	1 : 1 000	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	0	—
	1 : 500	43	44	44	43,5	44	44	43,5	43	44	44	43	44	0	—

Übersicht.

In kleinen Dosen erregend, in größeren lähmend wirken:

Morphin. hydrochloricum, Chloralhydrat, Alkohol, Urethan, Kampfer; auch beim Cocain. hydrochloricum wurde bei 1:105000 stets eine, wenn auch geringe, Erregbarkeitssteigerung beobachtet, Novokain und Antipyrin haben wir vielleicht nicht in genügend niedrigen Dosen untersucht, die acht von Zacharias untersuchten Aminoalkohole und Aminoketone (vgl. Anmerkung S. 288) zeigten sämtlich auch eine Erregbarkeitssteigerung.

Bloß lähmend wirkte das Phenol, bloß erregend, was pharmakologisch in vieler Hinsicht interessant ist, das Coffein, während die arsenige Säure, das schwere Protoplasmagift, auch in hohen Konzentrationen unwirksam war.

Von Interesse dürfte auch der Vergleich der molekularen Konzentrationen der verschiedenen pharmakologischen Gruppen angehörigen lähmend wirkenden Substanzen sein, wie ihn Tabelle 4 bietet.

Tabelle 4.

Substanz	Geringste lähmende Konzentrationen	Peripher lähmende Wirksamkeit Chloralhydrat = 1
Cocain. hydrochloricum	0,00003 m	167
Novokain	0,00007 »	71
Morphin. hydrochloricum	0,0001 »	50
Urethan	0,0005 »	10
Phenol	0,0005 »	10
Kampfer	0,0007 »	7,14
Alkohol	0,003 »	1,67
Antipyrin	0,005 »	1
Chloralhydrat	0,005 »	1

Man kann diese Substanzen mit Hilfe der hier angewendeten Methode in bezug auf ihre Fähigkeit, die motorischen Nerven peripher zu lähmen, ungezwungen in vier Gruppen teilen: 1. die eigentlichen Lokalanästhetika; die Wirksamkeit der von Zacharias (vgl. Anmerkung S. 288) geprüften Aminoalkohole und -ketone beträgt durchschnittlich 100, liegt also zwischen der des Kokains und des Novokains; 2. das Morphin, auf dessen beträchtliche lokalanästhetische Wirkung Macht[1]), Rhode[2]), Kochmann[3]) hingewiesen haben;

1) Il pharm. and exp. ther. 1916, Bd. 8.
2) Dieses Archiv 1921, Bd. 91, S. 173.
3) Ebenda 1923, Bd. 96, S. 373.

3. Urethan, Phenol, Kampfer; 4. Alkohol, Antipyrin, Chloralhydrat, von denen das Antipyrin wohl die geringste Wirksamkeit haben dürfte.

Die oben angeführte Reihenfolge der Wirkungsstärken der einzelnen lähmenden Substanzen stimmt interessanter Weise für viele mit der überein, die Rhode (a. a. O.) für die lähmende Wirkung derselben auf die sensiblen Nerven des Menschen (Selbstversuch von R.) beobachtete. Dort verhalten sich Kokain : Novokain : Antipyrin = 353 : 59 bis 142 : 1 und in unseren Versuchen am motorischen Froschnerven 167 : 71 : 1; eine sehr bemerkenswerte Übereinstimmung, wenn man die ganz verschiedenen Versuchsbedingungen bedenkt. In der Arbeit Rhodes muß es übrigens S. 213 in der ersten Zeile der Tabelle bei Cocain. mur. unter Millimol in 100 ccm statt 0,0015 richtig heißen 0,015.

Zum Schluß seien noch einige Versuche angeführt, die sich mit der Bedeutung der Ionen der Salzlösungen für die Giftwirkung beschäftigen: Bringt man einen Nerven aus der Ringerlösung in 0,6%ige NaCl-Lösung, dann ändert sich seine Erregbarkeit zunächst nicht, bringt man ihn aber in eine Lösung, die 0,6% NaCl + 0,02% KCl enthält, dann wird seine Erregbarkeit bedeutend gesteigert (von RA 42 cm bis RA 59 cm); diese Steigerung hält etwa 1/2 Stunde an und ist durch Urethan 1 : 10000 unterdrückbar; bringt man den Nerven aus Ringer in ein Gemisch von 0,6% NaCl + 0,02% KCl + 0,02% $CaCl_2$, dann verändert sich innerhalb der Versuchsdauer nichts, in einem Gemisch von 0,6% NaCl + 0,02% $CaCl_2$ + 0,01% $NaHCO_3$ tritt eine Herabsetzung der Erregbarkeit ein. Auch die Gifte wirken in diesen verschiedenen Salzlösungen quantitativ verschieden; so wirkt Urethan 1 : 10000 in Ringer, in 0,6% NaCl + 0,02% KCl + 0,02% $CaCl_2$, in 0,6% NaCl + 0,02% $CaCl_2$ + 0,01% $NaHCO_3$, in 0,6% NaCl + 0,02% KCl lähmend, in 0,6% NaCl, in 0,6% NaCl + 0,02% $CaCl_2$ Erregbarkeit steigernd, in 0,06% NaCl + 0,01% $NaHCO_3$ zuerst steigernd, nach etwa 15 Minuten lähmend.

Besonders sei auf die erregbarkeitsteigernde Wirkung der K^+-Ionen hingewiesen; die Bedeutung der H^+-Ionen wurde nicht besonders untersucht.

XIX.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie an der militär-medizinischen Akademie zu St. Petersburg.

Zur Frage über den Zustand der Nieren während des Hungerns.

Von

Dr. **N. Okuneff.**

(Eingegangen am 20. V. 1923.)

Es ist längst bekannt, daß während des Hungerzustandes neben quantitativen auch qualitative Umänderungen des Stoffwechsels als Regel eintreten. Ich brauche nur an das Erscheinen von Azeton, Pepton im Harn hungernder Tiere, an die Änderung des Ausscheidungsverhältnisses von $K_2O : Na_2O$ usw. zu erinnern. Es liegt somit der Gedanke nahe, daß infolge dieser Umänderungen des Stoffwechsels im hungernden Organismus nicht nur indifferente, sondern vielleicht auch toxische Substanzen gebildet werden. Dieser Gedanke findet eine wichtige Stütze darin, daß im Hungerzustande nicht nur rein atrophische, sondern auch degenerative Veränderungen in einigen Organen, vor allem in den Nieren und in der Leber, gefunden werden.

Es ist durchaus kein Zufall, daß im Hungerzustande degenerative Nierenveränderungen vorkommen, worauf auch ich selbst in einer anderen Arbeit hinweisen konnte. Denn gerade diese Organe spielen in der Transformation und Eliminierung verschiedener toxischer Substanzen die wichtigste Rolle. Somit bietet die Frage über den Zustand der Nieren beim Hungern schon an und für sich ein gewisses Interesse.

Die Frage ist bis jetzt sehr wenig erforscht. Zwar hat man öfters und mit größter Sorgfalt den Harn hungernder Menschen und Tiere untersucht, aber nur zum Zweck der Bestimmung des veränderten Stoffwechsels, nicht aber des Nierenzustandes. Rein morphologische Arbeiten über die Nierenveränderungen im Hungerzustande gehören meistenteils in die Zeit, wo die neuen Errungen-

schaften auf dem Gebiete der feineren Protoplasmastrukturen noch nicht bekannt waren. Von den neueren Arbeiten, welche die betreffende Frage behandeln, sind nur diejenigen von Takaki und Cesa-Bianchi zu erwähnen. Spezielle experimentelle Studien über den Nierenzustand beim Hungern, die aus einer Kombination von chemischen Harnuntersuchungen mit histologischen Nachforschungen bestehen müßten, wurden meines Wissens überhaupt noch nicht gemacht.

Die russischen Forscher der Paschutinschen Schule (Albizky, Possashnyi u. a.) bemerkten am Harn hungernder Tiere außer einer Verminderung der täglichen Harnmenge, die manchmal bis zur vollständigen Anurie sinken konnte — (ein Umstand, der auch mit etwaiger Nierenschädigung in Zusammenhang gestellt werden konnte) — noch folgende zwei pathologische Erscheinungen. 1. Vom siebenten Hungertage angefangen, meist aber später, tritt im Harn hungernder Tiere Eiweiß auf, welches anfangs nur in Spuren vorkommt, später aber mit der Dauer des Hungerns in seiner Menge zunimmt und kurz vor dem Tode der Tiere in reichlicher Quantität vorhanden sein kann. 2. Im Harnsediment sind dabei Harnzylinder verschiedener Art (am häufigsten körnige, seltener andere) anzutreffen, deren Menge ebenfalls mit der Dauer des Hungerzustandes zunimmt. Diese beiden pathologischen Befunde am Harn hungernder Tiere sprechen augenscheinlich für irgendeine Schädigung der Nieren im Hungerzustande.

Ähnliche Beobachtungen sind auch an den Menschen, nämlich an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt, gemacht worden. Bei Cetti wurde mehrmals das Auftreten kleinerer Mengen von Eiweiß beobachtet. Bei Breithaupt konnte am 3. und 4. Hungertage Eiweiß schon in größerer Menge gefunden werden, in den übrigen Hungertagen erschien es aber nur in Spuren.

Swirsky fand im Harn eines am 5. Tage an Hunger gestorbenen Kaninchens Eiweiß in ansehnlicher Menge. An vier hungernden Kaninchen konnte Schultz beobachten, daß sich zur Zeit des Eintretens der gesteigerten Stickstoffausscheidung eine in ihrer Intensität zunehmende (bis 2 %) Albuminurie einstellt. Das Entstehen der Albuminurie im Hungerzustande erklärt Schultz dadurch, daß während des Hungerns reichliche Mengen von Eiweiß, die aus den Organzellen stammen, in die Zirkulation gelangen und durch die Nieren ausgeschieden werden. Dieser Erklärung stimmen aber Voit und Weber nicht bei. Voit bemerkt mit Recht, daß die Eiweißzerlegung bei normalem Tiere noch größere Dimensionen als im Hungerzustande erreichen kann, und doch wird hier keine Albuminurie beobachtet. Übrigens ist die Auffassung über die Vergrößerung der Menge des zirkulierenden Eiweißes im Hungerzustande bei weitem noch nicht bewiesen (vgl. Burkhardt, Pflüger). Weber weist darauf hin, daß die Albuminurie während des Hungerns sich viel früher als die prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung einstellt. Voit und Weber sind der Meinung, daß die Albuminurie im Hungerzustande als eine pathologische Erscheinung aufzufassen und auf eine Insuffizienz der Nierenepithelien infolge der Ernährungsstörung zurückzuführen ist.

Endlich fand Cesa-Bianchi in dem gleich vor bzw. nach dem Tode aus der Harnblase gesammelten Harn von hungernden weißen Mäusen Eiweiß augenscheinlich in ansehnlicher Menge (quantitative Bestimmungen wurden nicht gemacht). Dabei wurden von ihm im Harnsediment bisweilen auch zahlreiche hyaline Zylinder angetroffen.

Morphologisch wurden die Nieren während des Hungers von zahlreichen älteren Autoren studiert (Porrot, Manassein, Ochotin, Coën, Statkewitsch). Die genannten Autoren fanden dabei in den Epithelzellen der Kanälchen (vorwiegend der gewundenen) außer den Erscheinungen der reinen Atrophie noch verschieden stark ausgedrückte Strukturveränderungen, von den Erscheinungen der trüben Schwellung der Zellen angefangen bis zur sogenannten »fettigen Degeneration« derselben, die von starker Desquamation der degenerierten Zellen begleitet waren. Interessanterweise geben alle genannten Forscher zu, daß die Nierenglomeruli im Hungerzustande nur sehr wenig oder fast gar nicht geschädigt werden. Nach 48 stündigem Hunger konnte Sjöbring keine Strukturveränderungen der Nierenzellen des Kaninchens nachweisen. Dagegen fand Takaki in den Nierenzellen von Mäusen, die 3 Tage lang gehungert hatten, eine Fragmentierung der Heidenhainschen Stäbchen, welche zur Bildung von kleinen, in Reihen geordneten Körnern im Zytoplasma führte. Falls der Hungerzustand länger dauerte, waren die genannten Körner vergrößert und unregelmäßig geordnet; manchmal war dabei auch das Auftreten von Fetttröpfchen zu bemerken.

Cesa-Bianchi studierte die Veränderungen der Nierenzellen an weißen Mäusen, die verhältnismäßig lange Zeit (12—20 Tage) ohne jegliche Nahrung gehalten wurden. Verfasser fand in allen Fällen vorgeschrittenen Hungers Veränderungen in den Nierenzellen, deren Intensität der Dauer des Hungerzustandes entsprach. So fand er in den Zellen der gewundenen Kanälchen bei 4—5 tägigem Hungern die Heidenhainschen Stäbchen fragmentiert, das Zytoplasma mit groben, verschieden großen, sich intensiv färbenden Körnchen angefüllt. In Fällen länger dauernden Hungers wurden die Dimensionen der Körner immer größer, was schließlich zu einer Umwandlung derselben in Tropfen führte. Endlich konnte der Verfasser in den schwersten, am längsten dauernden Hungerfällen, doppeltbrechende Gebilde im Zytoplasma antreffen, die er für »Myelin« hält. In solchen Fällen zeigten auch die Kerne Strukturveränderungen (Hyperchromatosis der Wand, Kariopyknose) und schließlich konnte man auch ganz abgestorbene Zellen finden. Diese morphologischen Befunde deutet Verfasser als eine Erscheinung der »tröpfigen Entmischung« des Protoplasmas, wobei er den Grund zu dieser pathologischen Erscheinung in dem Einflusse der osmotischen Störungen sieht, welche infolge der schweren Umänderungen des Stoffwechsels im hungernden Organismus entstehen sollen.

Eigene Untersuchungen.

Als Versuchstiere dienten mir Kaninchen. Die Tiere wurden ohne jegliche Nahrung gehalten, Wasser wurde ihnen ad libitum angeboten. Die Zahl der Versuchstiere betrug 6. Ihre Gewichtsverluste (in Prozenten) und ihre Lebensdauer waren die folgenden:

Nr. der Kaninchen	Lebensdauer in Tagen	Gewichtsverlust in %
1	11	36,0
2	17	39,8
3	15	40,5
4	9	41,4
5	9	40,0
6	12	30,5

Nr. 5 und 6 gingen spontan zugrunde, die anderen 4 Tiere wurden durch Luftembolie getödet. Zur Kontrolle dienten mir 5 ganz gesunde normal gefütterte (Hafer, Gemüse, Heu) Kaninchen desselben Alters und derselben Rasse. Täglich wurde das Gewicht der Tiere und die Menge des von ihnen getrunkenen Wassers bestimmt und die Harnanalyse gemacht. Letztere bestand in folgendem. Außer der Harnmenge wurde die Reaktion des Harns auf Lakmus, sein spezifisches Gewicht und seine physikalischen Eigenschaften bestimmt. Zum Nachweiß von Eiweiß bediente ich mich der Robertschen, Spieglerschen und Esbachschen Reaktionen. Quantitative Bestimmungen des Eiweißes konnten infolge der sehr geringen täglichen Harnmenge nicht gemacht werden. Außer Eiweiß wurde täglich Azeton nach Legal und Lieben bestimmt, auf Blut nach van Deen und auf Gallenpigmente nach Gmelin untersucht. Täglich wurde auch der abzentrifugierte Harnniederschlag nach einer Färbung mit Eosin-Methylenblau, aber auch ungefärbt, untersucht.

Was die morphologischen Untersuchungen betrifft, so wurden, um allgemeine Übersichtsbilder über die Nierenstruktur zu erhalten, kleine Nierenstückchen gleich nach dem Tode des Tieres in der Flüssigkeit von Helly-Maximow fixiert und in Zelloidin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämotoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Zwecks Feststellung feinerer Zellveränderungen wurden die sofort nach dem Tode des Tieres entnommenen möglichst kleinen Nierenstücke in Champyschem Gemisch fixiert und in Zelloidin eingebettet. Die 5—7 $\mu\mu$ dicken Schnitte, die auf den Objektträgern angeklebt und von Zelloidin nach Rubaschkin befreit waren, wurden nach der Altmann-Kullschen Methode auf Chondriosomen gefärbt. Um endlich etwaige Fetteinschlüsse in den Nierenzellen zu entdecken, wurden die Nierenstückchen in Formol fixiert und die mit Hilfe des Kohlensäuregefriermikrotoms angefertigten Schnitte mit Sudan III und Nilblausulfat gefärbt. Außerdem wurden ungefärbte Gefrierschnitte mit dem Polarisationsmikroskop untersucht, um die Anwesenheit etwaiger doppeltbrechender Lipoidsubstanzen zu entdecken.

1. Befunde am Harn.

a) Die tägliche Harnmenge ist im Hungerzustande im Vergleich zu der Norm durchschnittlich etwas vermindert. Nun ist aber die tägliche Harnmenge beim Kaninchen unter normalen Bedingungen in erster Linie vom Wassergehalt des Futters abhängig. Bekommt

z. B. das Tier in normalem Zustande wasserreiche Kost (z. B. frischen Kohl), so findet man, falls es nachher dem Hungerzustande ausgesetzt wird, eine starke Herabsetzung der täglichen Harnmenge. Beim Füttern mit wasserarmer Kost (z. B. Hafer) ist die tägliche Harnmenge auch unter normalen Bedingungen nicht groß, obwohl das Tier Wasser ad libitum säuft. Beim Eintreten des Hungers ist dann die Verminderung der täglichen Harnmenge relativ wenig stark ausgesprochen. Diese Verhältnisse sind z. B. aus zwei folgenden Tabellen ersichtlich.

Versuch 2.
Wasserreiche Kost (Kohl, kein Wasser per se).

Normale Bedingungen	Hungerzustand
Tägliche Harnmenge in ccm	
Tag 1. —435	Tag 1. —74
» 2. —310	» 2. —67
» 3. —444	» 3. —44
» 4. —395	» 4. —39
» 5. —395	» 5. —58
» 6. —450	» 6. —60
» 7. —665	» 7. — 0
» 8. —500	» 8. —36
» 9. —352	» 9. —40
» 10. —431	» 10. — 0
» 11. —435	» 11. —55
» 12. —375	» 12. —60
» 13. —399	» 13. — 8
» 14. —380	» 14. —24
» 15. —307	» 15. —32
» 16. —540	» 16. —35
	» 17. —43
Durchschnitt: 425,8 pro die	Durchschnitt: 39,1 pro die

Versuch 6.
Wasserarme Kost (Hafer, Wasser ad libitum).

Normale Bedingungen	Hungerzustand
Tägliche Harnmenge in ccm	
Tag 1. — 2	Tag 1. — 0
» 2. — 0	» 2. —53
» 3. — 3	» 3. —19
» 4. — 2	» 4. — 0
» 5. —15	» 5. —29
» 6. —47	» 6. — 0
» 7. —20	» 7. —32
» 8. —44	» 8. — 0
» 9. —23	» 9. —29
» 10. —16	» 10. —16
» 11. —16	» 11. —20
» 12. —40	» 12. —28
Durchschnitt: 19,0 pro die	Durchschnitt: 18,8 pro die

b) Das spezifische Gewicht des Harns im Hungerzustande fand ich beim Kaninchen bald niedriger, bald höher als in der Norm. Dieser Umstand findet seine Erklärung darin, daß das spezifische Gewicht des Harns von dem Wassergehalte der Nahrung abhängt. Bekommt das Tier in normalem Zustande wasserreiche Kost (frischen Kohl u. ä.), so findet man, sobald es ohne Nahrung gelassen wird, das spezifische Gewicht des Harns höher als in der Norm. Wenn aber das Tier unter normalen Bedingungen mit wasserarmer Kost gefüttert wird (Hafer, Wasser ad libitum) und das spezifische Gewicht seines Harns relativ hoch ist, so beobachtet man im Hungerzustande im

Versuch 1.
Wasserreiche Kost (Kohl, kein Wasser per se).

Normale Bedingungen	Hungerzustand
Spezifisches Gewicht des Harns	
Tag 1. —1019	Tag 1. —1015
» 2. —1020	» 2. —1031
» 3. —1020	» 3. —1042
» 4. —1024	» 4. —1041
» 5. —1015	» 5. —1044
» 6. —1018	» 6. —1050
» 7. —1019	» 7. —1058
» 8. —1022	» 8. —1060
Durchschnitt: 1019,6 pro die	» 9. —1049
	» 10. —1047
	» 11. —1040
	Durchschnitt: 1043,3 pro die

Versuch 3.
Wasserarme Kost (Hafer, Wasser ad libitum).

Normale Bedingungen	Hungerzustand
Spezifisches Gewicht des Harns	
Tag 1. —1064	Tag 1. -1060
» 2. —1040	» 2. —
» 3. —1060	» 3. —1040
» 4. —1055	» 4. —1030
» 5. —1060	» 5. —1016
Durchschnitt: 1055,8 pro die	» 6. —1020
	» 7. —1030
	» 8. —1015
	9. —1016
	» 10. —
	» 11. —1020
	» 12. —1025
	» 13. —1032
	» 14. —1034
	» 15. —1017
	Durchschnitt: 1023,6 pro die

Vergleich zu der Norm eine Abnahme des spezifischen Gewichtes. Selbstverständlich spielt dabei der Gehalt des Futters an Eiweißstoffen eine Rolle; denn wir wissen (Awrorow), daß Tiere, die vor dem Versuche mit eiweißarmer Kost gefüttert werden (wie z. B. in unserem Falle Kaninchen, die nur Kohl erhielten), im Hungerzustande Harn von hohem spezifischen Gewichte ausscheiden.

Die eben beschriebenen Verhältnisse sind z. B. aus den zwei vorstehenden Tabellen ersichtlich (s. S. 299).

c) Die Reaktion des Harns auf Lakmus wurde bei allen Hungertieren stets sauer gefunden.

d) Was das Harneiweiß betrifft, so konnte ich folgendes konstatieren:

1. Von meinen Versuchstieren wurde Eiweiß im Harn bei vier Tieren (Nr. 2, 3, 4, 5) gefunden, bei zwei (Nr. 1 und 6) dagegen vermißt. Von den letzteren ging ein Tier spontan zugrunde, ohne daß in seinem Harn Eiweiß aufgefunden werden konnte (Nr. 6).

2. Das früheste Erscheinen von Eiweiß wurde am 2. und 6. Tage des Hungerns (Versuche Nr. 3 und 5), bei Gewichtsverlusten von 12 bzw. 13,6 % konstatiert, wobei aber das Eiweiß an den folgenden Tagen verschwand und erst am 14. und 15. (Versuch Nr. 3), bzw. am 8. und 9. (Versuch Nr. 5) Hungertage wieder erschien. Die Gewichtsverluste betrugen dann 30 % (Versuch Nr. 3), bzw. 34 % (Versuch Nr. 5). In anderen Fällen erschien das Eiweiß zum ersten Male am 13. (Versuch Nr. 2) und am 8. (Versuch Nr. 4) Hungertage.

Es ist interessant, daß auch am hungernden Menschen (Cetti) ähnliche Beobachtungen in betreff des Harneiweißes (sein Verschwinden und Wiedererscheinen) gemacht wurden (s. oben). Bei seinem ersten Erscheinen in den Versuchen Nr. 3 und 5 wurde das Eiweiß im Harn der betreffenden Kaninchen nur in Spuren gefunden. Es scheint aber, daß die Beobachtungen älterer Autoren richtig sind und in der letzten Periode des Hungerns, vor dem Tode, eine bedeutend größere Menge von Harneiweiß konstatiert werden kann. Solche Befunde habe ich in den Versuchen Nr. 3, 4 und 5 gemacht. Obgleich, wie oben gesagt, exakte quantitative Bestimmungen des Harneiweißes von mir nicht gemacht wurden, konnte ich jedoch über etwaige Steigerung der Eiweißmenge im Harn schon daraus schließen, daß in den betreffenden Fällen auch der um das 2- bis 3fache mit Wasser verdünnte Harn eine positive Reaktion auf Eiweiß gab, was nur bei größeren Mengen des Harneiweißes der Fall sein kann. Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß alle eben beschriebenen Befunde bei Anwendung des Robertschen Reagens gemacht

wurden. Der mit diesem Reagens täglich geprüfte Harn der Kontrolltiere erwies sich als vollständig eiweißfrei. Dabei konnten bei Anwendung des Spieglerschen Reagens, das sich bekanntlich durch eine äußerst große Empfindlichkeit auszeichnet, Spuren von Eiweiß in jedem Kaninchenharn, auch von normalen Tieren, gefunden werden. Solche Eigenschaften der genannten Reagens machen es für vergleichende Versuche am Kaninchenharn wenig brauchbar.

e) Trotz sorgfältigster Nachforschungen, die täglich gemacht wurden, konnte ich im Harn meiner Versuchstiere niemals Blut finden.

f) Die Untersuchungen der Harnniederschläge ergaben folgendes. Bei allen 6 Versuchstieren wurden im Harnniederschlag relativ sehr früh (oft schon vom 4. Hungertage an) vereinzelte abgestoßene Zellen des Nierenepithels angetroffen. Die Zellen enthielten Fetttropfen und waren stark degeneriert, obgleich der Kern meistenteils noch zu sehen war. Die Menge dieser abgestoßenen Zellen steigt mit dem Verlauf des Hungerns und kann in der letzten Periode des Hungerzustandes sehr ansehnlich sein. Neben den desquamierten Nierenepithelzellen fand ich als beständiges Element der Harnniederschläge während des Hungerns auch Harnzylinder verschiedener Art. Am häufigsten konnte man den sogenannten körnigen Harnzylindern begegnen. Ihr Erscheinen im Harn erfolgt 1—2 Tage später als dasjenige der Epithelzellen und ihre Menge, die individuell verschieden ist, scheint mit der Dauer des Hungerns zu wachsen. Andere Arten von Zylindern kommen seltener vor. Hyaline Zylinder sah ich in geringer Menge nur bei 2 von meinen Versuchstieren (Versuch 5 und 6). Epithelzylinder wurden nur einmal in geringer Anzahl angetroffen (Versuch 6). Gemischte Zylinder und Zylinder aus Leukocyten sah ich niemals. Was die roten Blutkörperchen betrifft, so fand ich sie in äußerst geringer Quantität (nur 1—2 auf das ganze Harnniederschlagspräparat), sowohl bei den Versuchs- als auch bei den Kontrolltieren. Somit können die Erythrocyten in dieser Quantität als normaler Bestandteil des Harnsediments beim Kaninchen angesehen werden. Die weißen Blutkörperchen dagegen scheinen während des Hungerzustandes in etwas größerer Menge als in der Norm im Harnsediment vorzukommen. Endlich sah ich im Harnniederschlag der hungernden Tiere vereinzelte Zellen des Plattenepithels, sowie Zellen vom Nierenbecken. In den Harnniederschlägen der Kontrolltiere wurden außer den Krystallen verschiedener Salze (vorwiegend kohlensaures Ca, phosphorsaures Ca und Mg) nur noch einzelne abgestoßene Zellen des Plattenepithels und Nierenbeckenzellen, sowie vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten gefunden.

Die eben beschriebenen Befunde, die am Harn hungernder Tiere gemacht wurden, deuten darauf hin, daß die Nieren während des Hungerzustandes in gewissem Grade geschädigt werden. Die verschiedene Stärke der Nierenschädigung äußerte sich darin, daß bei den einen Tieren Eiweiß im Harn überhaupt nicht gefunden wurde (Versuche Nr. 1 und 6), bei den anderen nur in sehr geringer Menge auftrat (so z. B. bei dem Tiere Nr. 2), dagegen bei den dritten ziemlich reichlich vorhanden war (Versuche Nr. 3, 4, 5). Auch die pathologischen Bestandteile des Harnniederschlags waren in den einzelnen Fällen in verschieden großer Menge vorhanden. Doch scheint zwischen der Eiweißausscheidung und der Menge der Harnzylinder kein strenger Parallelismus zu bestehen: so wurden z. B. im Harnniederschlag des Kaninchens Nr. 6 zahlreiche Zylinder verschiedener Art gefunden, zugleich aber kein Eiweiß im Harn nachgewiesen.

2. Morphologische Beobachtungen.

Die Nieren der hungernden Tiere unterscheiden sich von den normalen in erster Linie durch verschieden stark ausgesprochene Erscheinungen der reinen Atrophie der Zellen. Diese atrophischen Erscheinungen, die schon an Hämatoxylin-Eosin-Präparaten zu sehen sind, bestehen in einer Verminderung der Zelldimensionen und in einer Verkleinerung des Durchmessers der Kanälchenlumina. Auf denselben Präparaten konnte man in den Nieren der Versuchstiere Nr. 3, 4, 5, bei denen die Harnanalyse eine gewisse Nierenschädigung vorauszusetzen erlaubte, die Erscheinung der sogenannten »trüben Schwellung« in den Zellen der gewundenen Kanälchen erster Ordnung finden. Seltener sah man »trübgeschwollene« Zellen in den anderen Abschnitten der Harnkanälchen. Dabei waren die Zellgrenzen in einigen Kanälchen fast ganz verwischt. Die Desquammation der Epithelzellen der Kanälchen, die auch in normalen Nieren bisweilen aufzutreten pflegt, wurde bei den hungernden Tieren weit stärker ausgeprägt gefunden. Dabei konnte man in jedem Gesichtsfeld zahlreiche Kanälchen antreffen, die mit abgestoßenen, zum größten Teil degenerierten Zellen oder mit formlosen körnigen Massen angefüllt waren. Was endlich die Knäuel betrifft, so wurden diese ohne merkbare Veränderungen gefunden. Dasselbe gilt auch für die geraden Kanälchen und die Sammelröhren, an welchen man bisweilen nur leichte atrophische Veränderungen finden konnte.

Die feineren Zellveränderungen betreffen in erster Linie die Zellen der gewundenen Kanälchen. Die Veränderungen in den Zellen

der Schleifen und der Mittelstücke waren bedeutend schwächer; in den geraden Kanälchen, sowie in den Knäueln, fehlten sie ganz.

In den Nieren von Versuchstieren, bei denen die Befunde am Harn eine relativ leichte Nierenschädigung voraussetzen ließen (so z. B. in den Versuchen Nr. 1 und 2, wo kein [Nr. 1] oder wenig [Nr. 2] Eiweiß gefunden wurde), bestanden die Zellveränderungen der gewundenen Kanälchen darin, daß die Heidenhainschen Stäbchen, die normalerweise homogen erscheinen müssen (Cesa-Bianchi), in runde, kleine, sich gut färbende, in Reihen geordnete Körner zerfallen waren. Die Körner häufen sich auch in dem von den Stäbchen freien, dem Lumen zugewandten Teile des Zelleibes an, wo normalerweise nur einzelne viel kleinere Körnchen (Altmannsche Körnelung) anzutreffen sind.

In den Nieren der Tiere, bei welchen man auf Grund der Harnanalyse eine stärkere Nierenschädigung voraussetzen dürfte (z. B. Versuche Nr. 3, 4, 5), waren auch stärkere Strukturveränderungen der Zellen der gewundenen Kanälchen vorhanden. Die Veränderungen bestanden darin, daß die eben beschriebenen, augenscheinlich aus normalen präexistierenden Zellbestandteilen entstandenen Körner sich in scharf abgegrenzte, verschieden große, oft sehr voluminöse runde Tropfen mit dunkelgefärbten Hüllen umwandelten. Wenn die Strukturveränderungen der Zellen noch weiter vorgeschritten waren, so fand man an Stelle dieser Tropfen klare, ungefärbte Bläschen, die dem Protoplasma ein schaumartiges Aussehen verliehen. Dabei konnte man bisweilen auch im Kern destruktive Veränderungen beobachten (Pyknose).

Interessanterweise waren alle beschriebenen Veränderungen herdförmig verteilt, so daß man auf einem und demselben Präparat Stellen mit sehr geschädigten Kanälchenepithelzellen und zugleich fast ganz normale Stellen antreffen konnte.

Trotz aller Bemühungen konnte ich in den Kaninchennieren weder im Hunger- noch im normalen Zustande größere Mengen von Fett nachweisen. Nur waren bisweilen in Fällen stärkerer Nierenschädigung einige der oben beschriebenen Tropfen im Protoplasma der Nierenzellen von einem durch Osmiumsäure schwarz gefärbten, augenscheinlich aus lipoiden Substanzen entstehenden Saum umrandet. Dieser Befund braucht nicht als besonders auffallend erscheinen, da diese Erscheinung, die wahrscheinlich als »lipoide Entartung« der Chondriosomen zu deuten ist, von mehreren Autoren in den Nierenzellen bei verschiedenen Intoxikationen beschrieben wurde (d'Agata, Fiessinger).

Somit zeigen auch die morphologischen Untersuchungen, daß die Nieren durch den Hungerzustand geschädigt werden. Morphologisch besteht die Schädigung in einer Atrophie und in strukturellen Zellveränderungen, die in ihrer Gesamtheit das Bild der »trüben Schwellung« oder der »tröpfigen Entmischung« der Kanälchenepithelzellen darstellen.

Zusammenfassung.

Das Auftreten von Eiweiß im Harn während des Hungerns wurde von Schulz in direkte Beziehung zu der Steigerung der Stickstoffausscheidung gesetzt. Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen könnte man aber eine andere Erklärung für die Albuminurie im Hungerzustande annehmen und im Einklang mit Voit und Weber der Schädigung der Nieren in der Genese dieser Erscheinung die wichtigste, vielleicht die einzige, Rolle zuschreiben.

Ferner ist von klinischem Standpunkte aus von Wichtigkeit, daß während des Hungerns weder auf chemischem Wege, noch morphologisch im Harnsediment Blut in abnormer Menge nachgewiesen werden konnte. Da »das sicherste Zeichen der entzündlichen Vorgänge in den Nieren die Blutbeimengung zum Harn« ist (Volhard), so können wir also behaupten, daß der Zustand der Nieren während des Hungerns nicht in die Gruppe der entzündlichen Nierenerkrankungen eingereiht werden kann, sondern eher in die Kategorie der rein degenerativen Nierenschädigungen, der sogenannten »Nephrosen«, gehört. Es werden nämlich bei den Nephrosen dieselben Veränderungen des Harns beobachtet, die auch ich an meinen Versuchstieren finden konnte. Der wichtigste Unterschied besteht nur darin, daß bei den echten Nephrosen die Menge des Harneiweißes bedeutend größer ist, als es bei meinen Versuchstieren der Fall war. Dazu sei aber bemerkt, daß bei manchen meiner Versuchstiere in den letzten Tagen des Hungerns das Harneiweiß doch ziemlich reichlich vorhanden war. Außerdem sind die degenerativen Veränderungen in den Nieren im Hungerzustande herdförmig verstreut, nicht aber diffus verbreitet, und auch normal erhaltene Kanälchen sind noch vorhanden. Ferner sind für echte Nephrosen Ödeme charakteristisch, die an meinen Versuchstieren vermißt wurden. Aber die experimentellen Ödeme können beim Kaninchen überhaupt nur sehr schwer hervorgerufen werden.

Die histologischen Untersuchungen der Nieren im Hungerzustande bestätigen die Annahme, daß der Zustand der Nieren während des Hungerns als eine »Nephrose« bezeichnet werden kann.

Denn in der Tat konnte ich in den Nieren hungernder Tiere nur degenerative und keine entzündlichen Erscheinungen finden. Die destruktiven Veränderungen in den Nieren im Hungerzustande sind im großen und ganzen vom selben Charakter, wie die von Fahr unter dem Namen »Nephrose« in der menschlichen Niere beschriebenen: trübe Schwellung der Kanälchenepithelzellen, Bildung von Tropfen in den Zellen, starke Desquamation (»tubuläre Nephritis«, Aschoff).

Bekanntlich ist nach Fahr zwischen den einfachen und den »bestimmt charakterisierten« Nephrosen zu unterscheiden. Letztere Art der Nephrosen wird dadurch gekennzeichnet, daß außer degenerativen Veränderungen an den Epithelzellen noch andere spezifische Begleiterscheinungen angetroffen werden (so bei der Diabetesnephrose, Sublimatnephrose). Die Nephrose während des Hungerzustandes könnte ebenfalls in diese Gruppe der »bestimmt charakterisierten« Nephrosen eingereiht werden, da man in den Nieren im Hungerzustand außer den Veränderungen degenerativer Natur noch Erscheinungen einer reinen Atrophie antreffen kann. Die herdförmige Verbreitung der Zellveränderungen dürfte ebenfalls als charakteristisches Merkmal dieser Art von Nephrosen angesehen werden.

Was nun die Frage betrifft, zu welchem Stadium der Nephrosen die Nierenveränderungen im Hungerzustande gehören, so habe ich auf meinen Präparaten sowohl das erste Stadium (nur die Schwellung der Epithelzellen), als auch das zweite (deutliche degenerative Prozesse an den Epithelzellen, nebst Tropfenbildung) nachweisen können, wobei ich aber die »fettige Degeneration«, die nach Fahr das zweite Stadium der Nephrose charakterisiert, vermißte. Doch wollen einige Autoren (von den neueren Takaki) auch das Auftreten von Fetttropfen in den Nierenzellen im Hungerzustande beobachtet haben. Übrigens scheint die Stärke der Strukturveränderungen in den Nieren individuell sehr verschieden zu sein und steht eher mit der Größe der allgemeinen Gewichtsverluste als mit der Dauer des Hungerzustandes im Zusammenhang. Da die Ursache der Nierenschädigungen während des Hungers in dem Einflusse der Stoffwechselstörungen auf die Nierenzellen zu suchen ist, so gehört die Nephrose beim Hungern in die Gruppe der Nephrosen infolge endogener Intoxikationen (Diabetnephrose, Schwangerschaftsniere usw., Fahr).

Literatur.

1. d'Agata, zit. nach Ernst (6). — 2. Awrorow, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1900 (russ.). — 3. Burckhard, zit. nach Weber (18). — 4. Cesa-Bianchi, Leber- und Nierenzellen während der Verhungerung. Frankf. Zeitschr. f. Patho-

logie 1909, Bd. 3. — 5. Coën, Über akute Inanition. Zentralbl. f. allg. Pathologie 1891, Bd. 2. — 6. Ernst, Die Bedeutung der Zellleibstruktur für die Pathologie. Verh. d. deutsch. path. Gesellsch. 1914, 17. Tag. — 7. Fiessinger, zit. nach Ernst (6). — 8. Lehmann, Müller, Munk, Senator u. a., Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch., Suppl. 1893, Bd. 131. — 9. Paschutin, Leitfaden der allg. Pathologie, St. Petersburg 1902 (russ.), Bd. 2. — 10. Pflüger, zit. nach Weber (18). — 11. Porrot, zit. nach Ochotin. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1885 (russ.). — 12. Possashnyi, Über den Gaswechsel bei hungernden Tieren. Deutsche med. Wochenschr. 1886, 53. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1886 (russ.). — 13. Schulz, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. Pflügers Arch. 1879, Bd. 76. — 14. Sjöbring, Über das Formol als Fixierungsflüssigkeit. Anat. Anz. 1900, Bd. 17. — 15. Statkewitsch, Über Veränderungen des Muskel- und Drüsengewebes, sowie der Herzganglien beim Hungern. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33. — 16. Swirsky, Zur Frage über die Retention des festen Mageninhaltes beim hungernden Kaninchen. Ebenda 1898, Bd. 41. — 17. Takaki, Über die Stäbchenstrukturen der Niere. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1907, Bd. 70. — 18. Weber, Über Hungerstoffwechsel. Ergebn. d. Phys. Asher-Spiro, 1. Jahrg. 1902, 1. Abt., Biochemie. — 19. Volhard u. Fahr, Die Brightische Nierenkrankheit. Berlin 1914. — 20. Voit, Über die Ursache der Zunahme der Eiweißzersetzung während des Hungerns. Zeitschr. f. Biol. 1901, Bd. 41.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.

Wirkung verschiedener Substanzen, insbesondere der sogenannten Herzmittel, auf Leitungsstörungen des Herzens.

Von

Walter Simon.

(Mit 5 Kurven.)

(Eingegangen am 12. VIII. 1923.)

In dem Kokain besitzen wir ein Mittel, das, wie die Untersuchungen Kochmanns[1]) gezeigt haben, imstande ist, eine wohldefinierte Störung der Reizleitung am isolierten Froschherz hervorzubringen. In diesen Untersuchungen erwies es sich, daß mittlere Gaben des Kokains Halbierung, Drittelung der Anzahl der Ventrikelkontraktionen verursachen. Durch Messung der Erregbarkeit des Ventrikels war festgestellt worden, daß die relative refraktäre Phase bedeutend verlängert war, indem die Erregbarkeit vom Ende der Systole an viel langsamer als regelrechterweise zur alten Höhe wieder emporstieg. Auf diese Weise trafen die Sinusreize auf eine relativ unerregbare Kammer und waren infolgedessen im Verhältnis zur Erregbarkeit der Kammermuskulatur unterschwellig. Es war auch durch diese Untersuchungen einwandfrei bewiesen worden, daß das Kokain eine Lähmung der Kammermuskulatur und nicht etwa eine isolierte Leitungsstörung des Hisschen Bündels hervorrief. Ein Herz, das, in dieser Weise durch Kokain beeinflußt, Rhythmusstörungen zeigte, konnte unter Umständen für experimentell-therapeutische Versuche als Objekt dienen.

Es wurde in folgender Weise vorgegangen: Das an der Straubschen Kanüle schlagende Herz von Rana temporaria, das mit 1 ccm

1) M. Kochmann, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1921, Bd. 190, S. 158.

Sauerstoff durchlüfteter Ringerlösung gespeist wurde, schrieb seine Bewegungen in gewohnter Weise durch siebenfach vergrößerte Hebelübertragung auf ein Kymographion auf. In einigen Fällen wurde auch gleich die Vorhofsbewegung registriert. Zu diesem Zwecke wurde die Spitze der Straubschen Kanüle in einem Winkel von 45° abgebogen und in den Ventrikel eingeführt, so daß nunmehr Kammer und Vorhof nicht mehr senkrecht übereinander lagen, sondern, wenn auch in geringem Grade, seitlich zueinander verschoben wurden. Auf diese Weise war es möglich, an der Herzspitze und gleichzeitig am tiefsten Punkte des Vorhofes ein Herzhäkchen anzusetzen und durch Fäden mit je einem Hebel zu verbinden, ohne gegenseitige Störung. Die Versuchsanordnung von Amsler[1]) hatte sich uns nicht als gangbar erwiesen, besonders deshalb, weil das Gift nur langsam durch Diffusion bis an die Kammer dringen konnte. Schlug das Herz einige Zeit regelmäßig, so wurde $^1/_{10}$ ccm Ringerlösung durch eine $^1/_{10000}$ Mol. starke Lösung von Cocain. hydrochloricum in Ringerlösung ersetzt und dies solange fortgesetzt, bis die gewollte Rhythmusstörung eintrat. Nunmehr wurde die zu untersuchende Substanz in bestimmter Konzentration auf gleiche Weise zu der Herzfüllung zugesetzt. In einigen Versuchen wurde auch darauf geachtet, daß die Kokainkonzentration sich bei Zufügung der zu untersuchenden Substanz nicht veränderte, indem z. B. die gesamte Herzfüllung durch eine Kokain-Strophanthin-Ringerlösung ersetzt wurde, die das Kokain in gleicher Konzentration enthielt.

Zur Untersuchung gelangten: Strophanthinum amorphum (Böhringer) und ein Digitalisblätterpräparat, Liquitalis (Gehe), Kampfer, Coffein, Suprarenin, Pilokarpin und Atropin, Calcium und Kalium, Äthylalkohol, Traubenzucker und menschliches Serum.

Dabei ergab sich, daß Strophanthin in keiner Konzentration von 1 : 10000000 bis 1 : 1000 imstande war, die durch Kokain hervorgerufene Rhythmusstörung zu bessern oder gar aufzuheben. Im Gegenteil: es zeigte sich unter Umständen eine weitere Verschlechterung des Herzschlages. Bei großen Strophanthingaben trat die Strophanthinwirkung in Gestalt der systolischen Kontraktur zutage. Ein antagonistisches Verhalten des Kokains und Strophanthins auf die Rhythmusstörung war nicht vorhanden, was um so mehr überraschte, als L. Weiler[2]) einen Antagonismus wenigstens bezüglich

1) C. Amsler, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44.

2) L. Weiler, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 80, S. 131.

der »Elastizitätsverhältnisse« der Herzmuskulatur im Sinne Schmiedebergs hatte beobachten können.

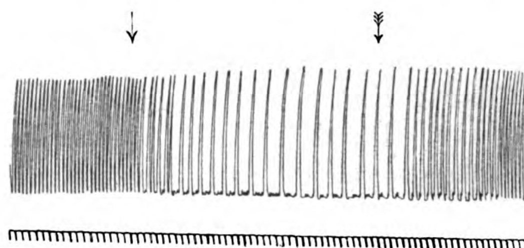
In gleicher Weise erwies sich auch das Digitalisblätterpräparat Liquitalis als unwirksam gegenüber Kokainrhythmusstörungen. Man muß also annehmen, daß die untersuchten Digitalissubstanzen nicht imstande sind, die durch Kokain verlängerte relative refraktäre Phase des Herzens wieder zu verkürzen und die Erregbarkeit der Kammer, die durch Kokain vermindert worden war, wieder auf den alten Zustand zurück zu bringen.

Auch die Versuche mit Kampfer in Ringerlösung (0,2 %ig) hatten kein viel besseres Ergebnis. Die Kokainrhythmusstörung blieb bestehen, wenn auch der Vorhof bzw. der Sinus sich in einem etwas schnelleren Zeitmaße kontrahierten. Der Sinus bzw. der Vorhof kontrahierten sich beispielsweise vor und nach der Kokaindarreichung regelmäßig mit einer Schlagzahl von 30, jedoch fielen nach der Kokainisierung Kammersystolen aus und es trat eine Halbierung des Pulses ein. Durch Kampfer wurde die Schlagzahl des Sinus um 3—4 Schläge vermehrt und demzufolge zeigte auch die Kammer eine Vermehrung der Schlagzahl um 1—2 Schläge. Die Unerregbarkeit aber war im Verhältnis zum Vorhof und Sinus die gleiche geblieben. Daneben war aber bei verschiedenen Konzentrationen eine Vergrößerung der Amplitude festzustellen.

Die Beobachtungen stimmen mit den bisherigen Ansichten, nach denen der Kampfer die reizerzeugenden Stätten des Herzens (Böhme[1]) erregt, gut überein. Dagegen findet die Ansicht Wielands[2]), daß der Kampfer gerade an den Teilen des Herzens angreife, an denen eine toxische Substanz verankert ist, durch die vorliegenden Versuche keine Bestätigung. Dieser Befund kann aber nicht gegen die Wielandsche Hypothese angeführt werden, da Wieland von einer »adsorptiven Oberflächenverdrängung« durch den Kampfer spricht, während die Bedingungen der Giftwirkung des Kokains — ob chemisch oder physikalisch — bisher nicht bekannt sind. Ja, man könnte sogar unter Zugrundelegung der Wielandschen Hypothese zu der Ansicht kommen, daß das Kokain nicht physikalisch-chemisch an die Zellen gebunden sei, sondern durch chemische Bindung an den Zellen selbst verankert ist, wofür auch die Tatsache sprechen würde, daß das Herz eine Kokaingewöhnung zeigen kann (Kochmann[3])).

1) A. Böhme, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346.
2) H. Wieland, Ebenda 1921, Bd. 89, S. 46.
3) M. Kochmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 190, S. 158.

Coffein, in Ringerlösung gelöst, ist imstande, die durch Kokain hervorgerufene Rhythmusstörung vollkommen zu beseitigen. Nur die Wirkung großer toxischer Gaben läßt sich durch Coffein nicht hemmen. Bei Konzentrationen von 0,001—0,01 % treten die ausgefallenen Kammerkontraktionen sehr bald wieder ein, die Sinusreize werden wieder auf die Vorkammer und Kammer übergeleitet. Der Ventrikel erlangt seine Erregbarkeit unter Coffein zurück. Bemerkenswert ist, daß die Anzahl der Pulsationen doch nach Beseitigung der Rhythmusstörung etwas geringer ist als vor der Kokainisierung. Die Amplitude ist häufig etwas größer, was jedoch mehr von der Verlangsamung, also von einer direkten Einwirkung des Coffeins auf die Kontraktion des Muskels abhängig sein könnte.



Kurve 1. Rana temporaria, männlich. Rhythmusstörung durch $^1/_{5000}$ Mol. Kokain ↓. Beseitigung der Störung durch Coffein 0,005 % ↡.

Wenn man will, kann man ein gegensätzliches Verhalten zwischen Coffein und Kampfer annehmen. Kampfer läßt, wie oben erwähnt, die Rhythmusstörung unbeeinflußt, beschleunigt aber die Kontraktionen des Sinus. Beim Coffein wird die Rhythmusstörung beseitigt. Der Sinus schlägt aber in einem etwas langsameren Tempo als vor der Kokainisierung. Trotzdem wäre es verkehrt, eine Acceleranswirkung, die das Coffein zweifellos besitzt, hier auszuschließen.

Am einwandfreiesten ließ sich die Rhythmusstörung durch Suprarenin beseitigen. In allen untersuchten Gaben von 1 : 10000000



Kurve 2. Rana temporaria, männlich. Puls 30. Rhythmusstörung durch $^1/_{2000}$ Mol. Kokain ↓. Beseitigung der Störung durch Suprarenin 1 : 1000000 ↡. Puls 30.

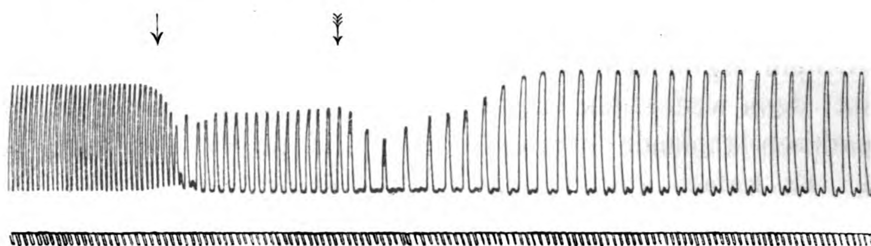
bis 1 : 10000 trat schlagartig die Wiederherstellung der Herzkontraktion ein. Auf den Kurven mit gleichzeitiger Vorhofregistrierung sieht man, daß die Vorkammer unter Suprareninwirkung die Kontraktionen erheblich zunehmen läßt und daß unmittelbar darauf unter starkem Ansteigen der Kammeramplitude und starker Beschleunigung des Herzschlages bis auf das Doppelte die Rhythmusstörung ausgeglichen wird.

Es ist auffallend, daß von den bisher untersuchten Substanzen die beiden sympathikotropen Stoffe sich allein wirksam erwiesen. Es läßt sich nicht feststellen, ob die Aufhebung der Rhythmusstörung auf dem Umwege einer Acceleransreizung erfolgt oder ob dabei eine unmittelbare Einwirkung auf den Herzmuskel selbst eine Rolle spielt. Möglicherweise sind beide Mechanismen für die Wirkung verantwortlich zu machen. Aus den Versuchen mit Pilokarpin und Atropin ergibt sich jedenfalls, daß dem Vagus kein Einfluß zukommt; denn weder das vaguserregende Pilokarpin, noch das parasympathisch-lähmende Atropin können die Rhythmusstörung beseitigen. Es kamen vom Pilokarpin Konzentrationen von 1 : 100000 bis 1 : 100, vom Atropin Konzentrationen von 1 : 1000000 bis 1 : 1000 zur Verwendung.

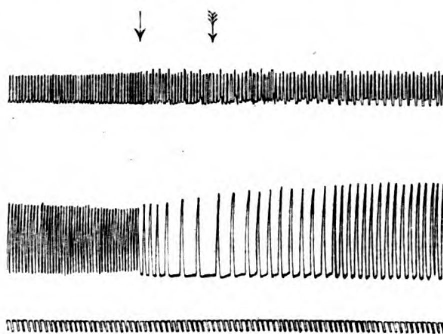
Alkohol, dessen unmittelbare Wirkung als Herzmittel noch immer strittig ist, wurde ebenfalls in den Kreis der Untersuchung gezogen. Es war in Konzentrationen von 0,01 % bis 5 % eine Wirkung auf die Rhythmusstörung nicht festzustellen.

Schließlich wurden auch normale Bestandteile des Plasmas untersucht. Es zeigte sich dabei, daß Traubenzucker in Konzentrationen von 1 : 1000 bis 1 : 100 wohl die Amplitude des Herzschlages erhöhte, die Rhythmusstörung aber unverändert bestehen ließ. Sera verhielten sich nicht gleichmäßig. Pferdeserum war gänzlich unwirksam. Menschenserum dagegen erwies sich in einigen Versuchen als fähig, die Störung aufzuheben und die Amplitude stark zu vergrößern, und zwar wenn diese durch mittlere Kokainkonzentrationen hervorgerufen war. Bei schweren toxischen Erscheinungen durch hohe Kokainkonzentrationen gelang es fast nie, den Herzschlag wieder herzustellen. Es zeigte sich außerdem, daß die Wirkung des menschlichen Serums von dem Zustande des Herzens in hohem Grade abhängig war. So konnte es sich ereignen, daß das menschliche Serum zunächst ohne Einfluß auf die Kokainrhythmusstörung war, dann aber das Herz, nachdem es schon durch andere Substanzen oder durch mehrfaches Auswaschen geschädigt war, auf menschliches Serum reagierte.

Aus diesen Versuchen dürfte sich wohl die Schlußfolgerung ergeben, daß nicht die kolloide Beschaffenheit des Serums als solche einen günstigen Einfluß auf die Störung ausübt, denn sonst hätte auch das Pferdeserum wirksam sein müssen. Man muß vielmehr annehmen, daß die Gifte, die bei der Blutgerinnung oder der Zertrümmerung der Blutplättchen nach Freund und Gottlieb[1]) entstehen, für die Wirkung in Frage kommen. Auch hier zeigt sich die auch sonst vielfach bestätigte Tatsache, daß das geschädigte Organ auf einen Reiz anspricht, der beim ungeschädigten Organ ohne Einfluß bleibt. Es bedarf keiner Erwähnung, daß durch diese Versuche die sogenannte »Protoplasmatherapie« in gewisser Hinsicht eine experimentelle Stütze erhält.



Kurve 3. Rana temporaria, weiblich. Rhythmusstörung durch $^1/_{5000}$ Mol. Kokain ↓. Erhöhung der Amplitude nach 0,2 % Traubenzucker ↡.



Kurve 3a. Rana temporaria, weiblich. Rhythmusstörung durch $^1/_{5000}$ Mol. Kokain ↓. Günstige Beeinflussung durch 1 Tropfen Menschenserum ↡. (Kammerschreibung unten und Vorhofschreibung oben.)

Die beiden Kationen Calcium und Kalium zeigten, wie auch sonst am Herzen, ein gegensätzliches Verhalten. Kalium, in Konzentrationen von 0,005 % an, begünstigte das Auftreten der Rhythmusstörung, die durch Kokain hervorgerufen wird, während Calcium

1) H. Freund und R. Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 383.

in Konzentrationen von 0,01 % imstande ist, die Amplitude des Herzschlages zu erhöhen und die Rhythmusstörung wenigstens teilweise zu beseitigen. Durch hohe Gaben (0,5 %) des Calciums ließ sich eine systolische Kontraktur der Kammer, wie auch sonst bekannt, erzielen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß sich das Calcium in seiner Wirkung auf die Rhythmusstörung des Herzens durch Kokain den sympathikotropen Substanzen anschließt (vgl. Zondek[1]).

In den Untersuchungen Kochmanns (a. a. O.) hat sich gezeigt, daß die Kokainwirkung am Herzen nach mehr oder weniger langer Zeit spontan verschwindet. Es wurde das zum Teil auf Zerstörung des Kokains, zum Teil auf Angewöhnung zurückgeführt. Aus diesen Gründen war es erwünscht, zum Vergleich die Rhythmusstörung durch eine Substanz hervorzurufen, bei der eine spontane Erholung des Herzens nicht möglich ist. Eine solche ist das Strychninum nitricum, dessen Wirkung auf das isolierte Froschherz von Frey[2]) analysiert worden ist. Die Art der Schädigungen ist nach den Untersuchungen Freys im allgemeinen die gleiche wie beim Kokain. Die Untersuchungen am strychninvergifteten Froschherz hatten das gleiche Ergebnis wie die, bei denen die Rhythmusstörung durch Kokain hervorgerufen worden war, so daß wir von einer ausführlichen Wiedergabe absehen können. Auch war hier Strophanthin und das Digitalisblätterpräparat, sowie Atropin nicht fähig, die Rhythmusstörung aufzuheben, während Coffein, nicht Calcium, vor allem aber Suprarenin imstande waren, die Rhythmusstörung mehr oder weniger vollständig zu beseitigen.

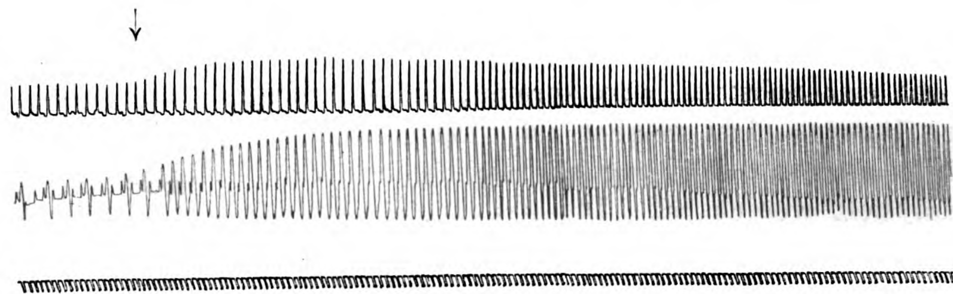


Kurve 4. Rana temporaria, männlich. Rhythmusstörung durch Strychnin. nitr. 1 : 10 000 ↓, Beseitigung durch Coffein 0,05 % ↡.

Es ist selbstverständlich nicht ohne weiteres angängig, von den Versuchen am isolierten Froschherz auf die therapeutische Verwen-

1) S. G. Zondek, Klin. Woch. 1923, Bd. 2, S. 382.
2) E. Frey, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 87, S. 377.

dung der genannten Substanzen zu schließen. Immerhin können die Versuchsergebnisse als Grundlage für eine strengere Indikationsstellung der Herzmittel bei Überleitungsstörungen dienen. Es ist vielleicht nicht immer angebracht, bei allen Schädigungen der Überleitung und den daraus sich ergebenden Rhythmusstörungen stets nur Digitalis oder digitalisähnliche Substanzen zu verwenden, denn, besitzen die Rhythmusstörungen eine ähnliche Genese wie die durch Kokain und Strychnin hervorgerufenen, so wird sich bei einer Übertragung der vorliegenden Ergebnisse auf die klinische Anwendung das Coffein und Suprarenin als am zweckmäßigsten erweisen.



Kurve 5. Rana temporaria, weiblich. Halbstündige Rhythmusstörung durch Strychnin. nitr. 1:1000, Wiederherstellung durch Suprarenin-HCl 1:1000000 ↓.

Zusammenfassung.

1. Es wurden verschiedene Substanzen, Strophanthin, Liquitalis (Gehe), Kampfer, Coffein, Suprarenin, Pilokarpin und Atropin, Calcium und Kalium, Äthylalkohol, Traubenzucker und menschliches Serum daraufhin untersucht, ob sie die durch Kokain oder Strychnin hervorgerufenen Rhythmusstörungen des isolierten Froschherzens, die auf einer Verlängerung der refraktären Phase der Herzkammer beruhen, beseitigen können.

2. Von den untersuchten Substanzen erwiesen sich Strophanthin, Liquitalis, Kampfer, Pilokarpin, Atropin, Kalium, Alkohol und Traubenzucker, sowie Pferdeserum als unwirksam, dagegen Coffein, Suprarenin, Calcium und menschliches Serum als fähig, die Rhythmusstörung ganz oder teilweise aufzuheben.

3. Am vollkommensten gelang die »therapeutische« Beeinflussung des durch Kokain und Strychnin geschädigten Froschherzens durch Suprarenin. Menschenserum zeigte sich an solchen Herzen besonders wirksam, die durch andere Substanzen oder durch oftmaliges Auswaschen eine weitere Schädigung erlitten hatten.

4. Die Versuche mit Kampfer zeigten, daß diese Substanz zweifellos an den Reizerzeugungsstätten einen Angriffspunkt besitzt, ohne die Rhythmusstörung beseitigen zu können.

5. Es hat den Anschein, als ob die sympathikotropen Substanzen, wie Adrenalin und bis zu einem gewissen Grade Coffein, und die im Serum erscheinenden adrenalinähnlichen Gifte besonders geeignet sind, die durch Kokain und Strychnin hervorgerufenen Rhythmusstörungen zu beseitigen.

6. Es können die vorliegenden Versuche als Grundlage für eine strengere Indikationsstellung der klinischen Verwendung von Herzmitteln bei Rhythmusstörungen in Betracht gezogen werden.

XXI.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Zur Kenntnis des Muskeltonus.

II. Mitteilung[1]: Experimentelle Untersuchungen beim lokalen Tetanus der Meerschweinchen.

Von

Prof. **E. Grafe** und Dr. **J. Schürer.**

(Eingegangen am 23. VII. 1923.)

Schon kurz nachdem der eine von uns[2] bei katatonischen Stuporen festgestellt hatte, daß hier eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels auch dann vorliegen kann, wenn es zu einer ausgesprochenen Starre der Muskulatur gekommen ist, versuchten wir die aus diesen Untersuchungen gezogene Schlußfolgerung, daß der Spannungszustand des Muskels, sofern keine nennenswerte Arbeit geleistet wird, ohne Einfluß auf den Umsatz ist, experimentell auf seine Richtigkeit hin zu prüfen. Aus äußeren Gründen können wir diese bereits 1912 vorgenommenen Beobachtungen erst heute mitteilen. Die Resultate wurden von dem einen von uns 1920 gelegentlich eines Vortrags[3] kurz erwähnt.

Bei unseren Versuchen leitete uns der Gedanke, daß es zur weiteren Klärung der Frage nach den Beziehungen zwischen Tonus und Gesamtstoffwechsel wünschenswert wäre, am gleichen Organismus die Wärmeproduktion bei gewöhnlichem Zustande der Muskulatur und bei ausgesprochener Starre miteinander zu vergleichen. Da sich bei Meerschweinchen durch Tetanustoxininjektionen in die Hinterbeine leicht ein Zustand tetanischer Starre erzeugen läßt, der längere

1) I. Mitteilung: E. Grafe, D. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 139, S. 155.

2) E. Grafe, Ebenda 1911, Bd. 102, S. 15.

3) E. Grafe, Vortrag auf der 86. Naturforsch.-Vers. Nauheim Sept. 1920 (Deutsch. Med. Wochenschr. 1920, Nr. 49).

Zeit lokalisiert bleibt und ohne Krämpfe verlaufen kann, so wählten wir diese Tiere für die vorliegende Fragestellung. Da die uns zur Verfügung stehende Respirationsapparatur, insbesondere die Dimensionen der Gasuhren, keine Untersuchungen bei einem einzelnen sehr kleinen Tiere gestatteten, mußten wir immer gleichzeitig vier kleine oder drei große Meerschweinchen auf einmal in Versuch nehmen. Dies bot immerhin den Vorteil, daß so ein sehr großes Untersuchungsmaterial gewonnen wurde, in dem etwaige individuelle Abweichungen einzelner Tiere sich gegenseitig ausglichen. Andererseits bestand der Übelstand, daß, wenn aus irgendwelchen Gründen ein Tier in einer Serie ausfiel, die ganze Serie unbrauchbar wurde.

Selbstverständlich kamen nur sehr langdauernde Versuche in Betracht, in denen sich alle Veränderungen im motorischen Verhalten am besten ausgleichen. Die Methodik gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen:

Die Untersuchungen wurden im nüchternen Zustande vorgenommen, um den Einfluß der Nahrungszufuhr auszuschalten. Wie Rubner feststellte, beginnt die eigentliche Hungerperiode beim Meerschweinchen erst nach 24 Stunden. So ließen wir die mit gewöhnlichem Stallfutter ernährten Tiere erst 24 Stunden hungern, bis wir sie dem meist 22—24stündigen Respirationsversuch unterwarfen. Zu diesem Zwecke kamen sie in enganschließende kleine Drahtkäfige gesperrt in die Respirationskammer für Hunde. Es mußten aus den oben skizzierten Gründen immer gleichzeitig vier kleine oder drei größere Tiere untersucht werden. Bezüglich der Methodik und Berechnung der Versuche sei auf die Beschreibung des einen von uns in Abderhaldens Handbuch verwiesen[1]). Der Beginn des Versuchs fand erst statt, nachdem die Tiere $^1/_2$ Stunde im geschlossenen, nicht ventilierten Kasten sich befanden, und $^1/_2$ Stunde die Gasuhr ohne Teilstromentnahme mit niedrigst möglicher Geschwindigkeit lief. Nach dem Versuch, der die Vergleichsbasis für die späteren Tonusversuche abgab, wurden die Tiere, die stets zu Anfang und Ende jedes Respirationsversuchs genau gewogen und gemessen wurden, wieder auf ihr ursprüngliches Gewicht gebracht, bzw. auch noch darüber hinaus. Dann erhielten sie Tetanustoxin (Hoechst) in beide hintere Extremitäten injiziert. Sobald eine ausgesprochene Starre der Beine eingetreten war, wurde nach vorangehender Hungerperiode von 24 Stunden der Hauptversuch genau analog dem Vorversuch angeschlossen.

Alle Tiere erlagen schließlich der Vergiftung, ohne daß der Sektionsbefund Besonderheiten geboten hätte.

In der geschilderten Weise untersuchten wir sechs Serien, die, abgesehen von der letzten mit drei, stets vier Tiere umfaßten. Die

---

1) E. Grafe in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethod. 1913, Bd. 7, S. 452 und Handb. d. Biol. Arbeitsmethod. 1923, Abt. IV, Bd. 10, S. 309.

Tabelle
Daten und Ergebnisse

1	2	3	4	5	6	7	8
Datum 1912	Protokoll Nr.	Serie Nr.	Durchschnittliches Körpergewicht der Einzeltiere in g	Durchschnittliche Temperaturen der Einzeltiere in ° C	Durchschnittliches Gesamtgewicht der Serie in g	Durchschnittliche Körpertemperaturen der Serie in ° C	Art des Versuchs
22.—23. VII.	MS_2	II	Nr. I: 382,5 » II: 367,5 » III: 482,5 » IV: 367,5	37,4 37,8 37,35 38,15	1630	37,43	Normalversuch vor Injektion
29.—30. VII.	MS_4	II	» I: 317,5 » II: 310,0 » III: 410,0 » IV: 342,5	38.5 37,6 38,15 38,20	1380	38,11	Versuch nach Eintritt ausgesprochener Starre (Tetanustoxin)
2.—3. IX.	MS_5	III	» I: 487,5 » II: 610.0 » III: 442,5 » IV: 332,5	37,6 37,25 36,95 37,15	1873	37,24	Normalversuch vor Injektion
8.—9. IX.	MS_8	III	» I: 415,0 » II: 575,5 » III: 385,0 » IV: 277,5	38,65 38,2 38,0 38,35	1634	38,4	Versuch nach Eintritt ausgesprochener tetanischer Starre
3. - 4. IX.	MS_6	IV	» I: 342,0 » II: 342,0 » III: 393,0 » IV: 477,0	37,3 37,0 37,5 37,0	1554	37,2	Normalversuch vor Injektion
9.—10. IX.	MS_{10}	IV	» I: 331.0 » II: 322,0 » III: 380,0 » IV: 455,0	38,6 38,0 37,3 38,4	1489	38,1	Versuch nach Eintritt ausgesprochener tetanischer Starre
4.—5. IX.	MS_7	V	» I: 340,0 » II: 352,0 » III: 290.0 » IV: 350,0	37,25 37,0 37,25 37,8	1332	37,33	Normalversuch vor Injektion
14.—15. IX.	MS_{12}	V	» I: 332,5 » II: 337,5 » III: 285,0 » IV: 337,0	38,0 38,1 38.3 38,7	1292	38,28	Versuch nach Eintritt ausgesprochener tetanischer Starre
16.—17. IX.	MS_{13}	V	» I: 308,0 » II: 292.0 » III: 257,0 » IV: 297,0	38,7 38,4 38.0 37,0	1154	38,02	Versuch nach Eintritt ausgesprochener tetanischer Starre
11.—12. IX.	MS_{11}	VI	» I: 817,0 » II: 728,5 » III: 506,5	38,0 37,65 37,45	2052	37,7	Normalversuch vor Injektion
17.—18. IX.	MS_{14}	VI	» I: 735,0 » II: 655.0 » III: 460,0	38.25 38,8 38,1	1850	38,37	Versuch nach Eintritt ausgesproch. tetanischer Starre

1.
der Respirationsversuche.

9	10	11	12	13	14	15	16	17
Versuchsdauer (Kammertemperatur in °)	Liter CO_2 im Versuch	Liter O_2 im Versuch	R.-Q.	Liter CO_2 pro 24 Std. und kg	Liter O_2 pro 24 Std. und kg	Kalorienproduktion pro 24 Std. (pro 1 kg)	Prozentuale Veränderungen der Wärmeproduktion nach Eintritt der Starre gegenüber dem Verhalten vorher	Bemerkungen
21 Std. 24 Min. (20,5°)	36,99 l	51,59 l	0,717	22,70 l	31,65 l	242,3 Kal. (148,7 pro 1 kg)	— 20,6% pro Serie bzw. — 6,3% pro 1 kg	—
12 Std. 20 Min. (22,3°)	30,05 »	40,67 »	0,739	21,78 »	29,47 »	192,2 Kal. (139,3 pro 1 kg)		
23 Std. 5 Min. (18,55°)	31,00 »	46,78 »	0,663	16,55 »	24,98 »	216,8 Kal. (115,8 pro 1 kg)	+ 9,5% pro Serie bzw. + 25,5% pro 1 kg	Tiere besonders im 2. Versuche ziemlich unruhig, zum Teil auch infolge Krämpfe.
8 Std. 24 Min. (20,8°)	34,24 »	49,72 »	0,689	20,95 »	30,42 »	237,4 Kal. (145,3 pro 1 kg)		
23 Std. 9 Min. (18,5°)	28,23 »	41,47 »	0,684	18,19 »	26,69 »	193,6 Kal. (124,7 pro 1 kg)	+ 4,5% pro Serie bzw. + 9,0% pro 1 kg	Für gleiche Außen- und Körpertemperatur korrigierter Wert ± 0% pro Serie bzw. + 4,5% pro 1 kg.
22 Std. 50 Min. (20,15°)	31,16 »	43,10 »	0,722	20,88 »	28,91 »	202,3 Kal. (136 pro 1 kg)		
24 Std. (18,55°)	27,29 »	39,40 »	0,693	20,32 »	29,33 »	184,3 Kal. (137,2 pro 1 kg)	—	—
11 Std. 50 Min. (19,7°)	27,38 »	38,14 »	0,718	21,19 »	29,51 »	179,3 Kal. (138,7 pro 1 kg)	— 2,7% pro Serie bzw. — 1,1% pro 1 kg	Korrigiert wie bei Nr. IV: — 8,2% pro Serie bzw. — 6,6% pro 1 kg.
10 Std. 44 Min. (19,65°)	24,35 »	36,22 »	0,672	21,10 »	31,39 »	168,3 Kal. (145,8 pro 1 kg)	— 8,7% pro Serie bzw. + 6,3% pro 1 kg	Korrigiert wie bei Nr. IV: —11,7% pro Serie bzw. + 3,3% pro 1 kg.
25 Std. 20 Min. (19,35°)	31,19 »	45,47 »	0,7015	15,54 »	22,16 »	213,1 Kal. (103,9 pro 1 kg)	— 2,4% pro Serie bzw. + 7,1% pro 1 kg	Korrigiert wie bei Nr. IV: — 2,6% pro Serie bzw. + 2,1% pro 1 kg.
22 Std. 16 Min. (19,3°)	30,85 »	44,41 »	0,695	16,67 »	24,01 »	208,0 Kal. (112,4 pro 1 kg)		

erste Serie fiel aus, weil ein Tier im Tonusversuch moribund wurde (33°) und bald hinterher starb. Wir haben sie daher in die Tabelle gar nicht mit aufgenommen. Auch die dritte Serie konnte nicht mit verwertet werden, weil hier vor allem im Hauptversuch die Tiere ziemlich unruhig waren und zum Teil schon deutliche Krämpfe zeigten. Der Vollständigkeit halber haben wir diesen Versuch mit registriert.

Die wichtigsten Resultate mit allen zur Beurteilung nötigen Daten, vor allem auch über Gewicht und Temperaturen der Tiere und ihrer Umgebung finden sich in Tabelle 1 zusammengestellt. Die einzelnen Stäbe bedürfen keiner weiteren Erläuterung. Sauerstoffverbrauch (Stab 11 und 14) und Kohlensäureabgabe (Stab 10 und 13) sowie die daraus berechnete Wärmeproduktion (Stab 15) wurde stets pro Tierserie und pro Kilo Meerschweinchen bezogen, da die meist vorhandenen Gewichtsunterschiede zwischen Vor- und Hauptversuch es fraglich erscheinen lassen, ob die Berechnung pro Tierserie richtig ist. Die Antwort auf die wichtigste Frage, ob und in welcher Weise die durch Tetanusinjektion hervorgerufene Tonussteigerung die Gesamtverbrennungen beeinflußt, wird für jede Tierserie in den Stäben 16 und 17 gegeben. Davon bringt Stab 16 die direkt ermittelten Differenzen in Prozenten gegenüber dem Vorversuch, Stab 17 die für gleiche Körpergewichte und Außentemperaturen korrigierten Werte. Um exakte Vergleiche zu ermöglichen, müssen die Hauptversuche auf die gleiche Körper- und Umgebungstemperatur, wie sie im Vorversuch festgestellt wurden, umgerechnet werden. Es wäre technisch möglich gewesen, die Umgebungstemperatur stets konstant zu halten, aber damals besaßen wir leider noch nicht die erst später beschaffte Thermostatenrespirationskammer mit konstanter Temperatur. Die meist vorhandenen Temperatursteigerungen während des Hauptversuchs waren nicht zu vermeiden, da sie Toxinwirkungen sind. Für beide Temperaturfaktoren lassen sich ungefähre Korrekturen anbringen. So fand Rubner[1]), daß für das in unseren Versuchen in Betracht kommende Temperaturintervall von 19—22° die Wärmeproduktion, gemessen an der Kohlensäureausscheidung pro 1° Erhöhung der Außentemperatur um etwa 2% sinkt. Andererseits wissen wir durch Pflüger und Velten[2]), daß bei Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation die Zunahme der Körpertemperatur um 1° eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs um 5—10% bedingt.

1) Rubner, Arch. f. Hyg. Bd. 11, S. 192.
2) Pflügers Arch. 1880, Bd. 21, S. 361.

Wir nehmen den Mittelwert von 7,5%. Wenn die so angebrachten Korrekturen natürlich auch nur approximative Bedeutung haben, so wird dadurch doch ein Vergleich der Vor- und Hauptperiode ermöglicht.

Die in dieser Weise korrigierten Werte der fünf brauchbaren Versuchsreihen sind geordnet nach Serie und Kilogramm Meerschweinchen nochmals in Tabelle 2 zur Berechnung der Durchschnittszahlen übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle 2.

Veränderungen der Wärmeproduktion gegenüber dem Normalversuch mit erschlaffter Muskulatur.

Reihe Nr.	pro Tierserie	pro 1 kg Tier
II	— 20,6%	— 6,3%
IV	± 0 »	+ 4,5 »
V	— 8,2 »	— 6,6 »
V	— 11,7 »	+ 3,3 »
VI	— 2,6 »	+ 2,1 »
Im Durchschnitt	— 8,6%	— 0,6%

Dabei ergibt sich, daß die Tonuszunahme pro Tierserie (ohne Rücksicht auf das Gewicht) eine Abnahme der Verbrennungen um — 8,6%, bezogen auf die Einheit des Gewichtes von 0,6%, zur Folge hatte. Steigerungen in den Einzelversuchen kommen in der 1. Rubrik überhaupt nicht vor, in der 2. halten sie sich da, wo sie sich zeigen, innerhalb der physiologischen Grenzen, die mit ± 7% für das Meerschweinchen sicherlich besonders eng eingeschätzt werden.

Demnach läßt sich auch aus diesen experimentellen Untersuchungen der Schluß ziehen, daß der Muskeltonus für die Intensität des Gesamtstoffwechsels irrelevant ist.

XXII.

Arbeiten aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik zu Göttingen.

Narkotische Leukocytose.

Experimentelle Untersuchungen an Kaninchen.

Von

Prof. **Richard Seyderhelm** und Dr. **Ernst Homann.**

(Eingegangen am 23. VII. 1923.)

So zahlreich die Arbeiten sind, die sich mit dem Einfluß der verschiedensten pharmakologisch wirksamen Substanzen auf das weiße Blutbild beziehen, so bedauernswert erscheint es, daß eine einheitliche Zusammenfassung dieser Ergebnisse nicht existiert. Zudem fällt eine große Anzahl der diesbezüglichen Untersuchungen in das vorige Jahrhundert, in eine Zeit, in der die hämatologische Technik noch nicht den Grad heutiger Vollkommenheit erreicht hatte. Abgesehen hiervon weisen die Untersuchungen der einzelnen Autoren diametrale Widersprüche auf, weil sie teils unter Anwendung verschieden großer Dosen mit derselben Tierart, teils unter Anwendung verschiedenartiger Applikationsmethoden und dazu meist bei verschiedenen Tierarten gewonnen worden sind.

Diese Mängel werden besonders offensichtlich, wenn man z. B. die von Gehrig 1914 zusammengestellte Literaturübersicht über medikamentelle Leukocytose und die dort zitierten Originalien durchsieht. Auch in den einschlägigen großen Lehrbüchern der Hämatologie finden sich über alle diese Fragestellungen keine übersichtlichen Darstellungen. Auch die im Grundriß der klinischen Pathologie des Blutes von R. von Limbeck angeführte Zusammenstellung ist unvollständig, da sie nur die Resultate der Forschung bis 1896 berücksichtigt.

Eigene Untersuchungen, die den Einfluß der elektrischen Durchströmung des Knochenmarkes der langen Röhrenknochen auf das weiße Blutbild des Kaninchens feststellen sollten, führten a priori zu der Fragestellung, inwieweit durch die hierbei verwandte Narkose an und für sich das weiße Blutbild verändert wird. Die Durchsicht der Literatur ergab auf die Frage nach einem Narkotikum, das die Leukocyten des Kaninchens nicht beeinflusse, keinen befriedigenden Aufschluß. — Eine große Anzahl von Fragestellungen, die sich auf die Abhängigkeit des weißen Blutbildes von gewissen, nur beim narkotisierten Tiere ausführbare operative Eingriffe bezieht, erscheint in ihrer Durchführung unmöglich, wenn gleichzeitig das weiße Blutbild durch das Narkotikum selbst verändert wird. — Die Außerachtlassung dieser Beeinflussung muß selbstverständlich zu den schwersten Irrtümern Veranlassung geben, wie dies auch geschehen ist. Wenngleich die Literatur über den Einfluß der verschiedensten Narkotika auf das weiße Blutbild von Mensch und Tier nicht klein ist, so fehlt es immerhin an einer Zusammenstellung der bisher bekannten und ermittelten Tatsachen. Es stellt sich heraus, daß eine derartige systematische Untersuchung an einer einzelnen Laboratoriumstierart noch nicht durchgeführt ist.

Es sollte darum durch die im folgenden auszugsweise wiedergegebenen Tierexperimente der Einfluß der verschiedensten Narkotika auf das weiße Blutbild des Kaninchens unter Berücksichtigung der bisher bekannten Tatsachen festgestellt werden.

Schon Gehrig hat in seiner oben zitierten Arbeit auf die fundamentalen Widersprüche hingewiesen, die sich bezüglich der Einwirkung verschiedener medikamenteller Substanzen auf das weiße Blutbild in der von ihm zitierten Literatur ergaben. Er führt beispielsweise an, daß von einzelnen Autoren bezüglich der Einwirkung des Alkohols und Äthers eine Leukocytose, von anderen eine Leukopenie und wieder von anderen keinerlei Einfluß auf das weiße Blutbild gefunden wurde. Weiter findet sich dort, daß Chloroform eine Leukopenie bedinge, Chloralhydrat das weiße Blutbild nicht beeinflusse; Angaben, die zum Teil in der letzten Zeit widerlegt sind, zum Teil durch die folgenden Versuche wenigstens für das Kaninchen nicht bestätigt wurden.

Sicherlich liegt ein großer Teil dieser widersprechenden Angaben der Verschiedenheit der benutzten Tierart zugrunde. Es war daher von Interesse, in neuen Versuchen den Einfluß der verschiedensten Narkotika auf das weiße Blutbild des Kaninchens systematisch zu untersuchen, wobei unter möglichst häufigen Blutentnahmen unter

Beobachtung des Narkosegrades und des übrigen Zustandes der Tiere die Veränderung des weißen Blutbildes verfolgt werden sollte. — Der Beschreibung der einzelnen Versuche muß vorausgeschickt werden, daß selbstverständlich bei der Aufstellung solcher Versuche der Einfluß gewisser sekundärer Erscheinungen auf das weiße Blutbild der Versuchstiere möglichst ausgeschaltet werden muß. So bedingt z. B. das Aufbinden des Kaninchens auf den Operationstisch eine allmähliche Abkühlung und hierdurch eventuell eine sogenannte Abkühlungsleukocytose (Pappenheim). Im Gegensatz hierzu hatte früher R. von Limbeck das Auftreten einer Verminderung der Leukocyten bei Fesselung festgestellt. Diese Abkühlung ist besonders ausgesprochen, wenn die Tiere in Rückenlage gefesselt werden. Um eine solche Abkühlung zu verhindern, wurden die Kaninchen nicht gefesselt und während des narkotischen Zustandes in warme Tücher gehüllt und in der Nähe der Heizung niedergelegt. Auch die bekanntlich durch größere körperliche Anstrengung hervorgerufene Leukocytose wurde nach Möglichkeit auszuschalten versucht. Die starke motorische Unruhe — in einem Versuch mit tonisch-klonischen Krämpfen einhergehend und von Nystagmus begleitet — ließ sich bei einigen mit ausgesprochenem Exzitationsstadium einhergehenden Narkoticis (vgl. Alkoholversuch) natürlich nicht ganz ausschließen. Es zeigte sich dabei, daß die einzelnen Kaninchen auch individuell verschieden mit derartigen Exzitationen reagierten. Trotzdem erreichte die hierbei beobachtete Leukocytose selbst bei völligem Ausbleiben solcher Exzitationen durchweg eine beträchtliche Höhe. Bei verschiedenen Tieren wurden die Versuche mit demselben Narkotikum wiederholt und auch hier das weiße Blutbild fortlaufend untersucht.

Die Blutentnahme erfolgte stets aus den Ohrvenen. Die Kaninchen bekamen 6—12 Stunden vor dem Versuch keine Nahrung zugeführt, um eine Verdauungsleukocytose auszuschalten. Die Zählung der weißen Blutkörperchen erfolgte mittels der Zeisschen Leukocytenpipette und der Neubauerschen Zählkammer. Die Differenzierung der Leukocytenarten wurde in nach Pappenheim gefärbten Blutaufstrichen ausgeführt.

I. Äther.

Nach von Lerber (zitiert in von Brunn, Die Allgemeinnarkose) bedingt Äthernarkose beim Menschen eine erhebliche Leukocytose, die ihren Höhepunkt erst einige Stunden nach Aufhören der Inhalationsnarkose erreicht. Eindeutige Beobachtungen beim Kaninchen liegen nicht vor.

Kaninchen 1.

1250 g Gewicht. Erhielt 20 ccm reinen Äther, auf Tamponbausch gegossen, zur Inhalation. Die Narkose wurde bis zum Aufhören der Konjunktivalreflexe durchgeführt. Ganz kurzes Erregungsstadium.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangszellen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Narkoseversuch a)	11 324	34	3840	57	6 455	1	5	2
Nach 15 Minuten Narkose b)	**18 850**	42	7817	54	10 179	0	3	1
40 Minuten danach Tier völlig wach c)	**17 400**	37	6338	58	10 092	0	3	2
40 Minuten danach d)	**16 824**	54	8715	43	7 019	0	2	1
60 » » e)	**14 944**	51	7621	48	7 173	0	1	0
270 » » f)	**14 770**	49	7237	45	6 447	0	5	1

Die Leukocytenvermehrung während des Narkosestadiums um etwa 7500 pro Kubikzentimeter erstreckt sich sowohl auf die Polymorphkernigen wie auf die Lymphocyten. Die Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten ist ausgesprochener und hält länger an als die der Lymphocyten. Die mit Ätherinhalation gewonnenen Resultate stimmen mit den beim Menschen gewonnenen überein.

II. Chloroform.

A. Perucci beschrieb das Auftreten einer starken Leukocytose beim Kaninchen während und nach der Chloroformnarkose. Frühere Autoren katten eine Leukopenie angenommen. (Vgl. Gehrig a. a. O. und Ostertag in von Brunn, siehe oben.)

Kaninchen 2.

2200 g Gewicht. Erhielt 2 ccm reines Chloroform auf Tampon. Es wurde wieder bis zum Erlöschen der Konjunktivalreflexe narkotisiert, was nach 6 Minuten eintrat. Die Narkose hielt 5 Minuten an. Dann Blutentnahme bei b) usw.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Narkoseversuch a)	5 200	33	1716	59	3068	1	5	2
5 Minuten Narkose								
Sofort nach der Narkose b)	**13 000**	50	6500	45	5850	0	3	2
15 Minuten danach c)	6 600	53	3498	43	2838	0	3	2
45 » » d)	4 750	38	1805	61	2898	0	1	0
50 » » e)	5 400	42	2268	52	2808	0	4	2

Die hochgradige Vermehrung der Leukocyten während der Narkose ist in erster Linie durch die Vermehrung der polymorphkernigen Zellen (um fast das Vierfache!) bedingt. Sie fällt auffallend rasch wieder ab.

III. Chloräthyl.

W. Gug, A. Goodall und H. S. Ried beschrieben beim Menschen eine Vermehrung der Leukocyten im Rauschzustand durch Stickoxydul und Chloräthyl. In 14% trat allerdings eine Vermehrung der Leukocyten ein. Scheinbar wurde in diesen Versuchen nur eine einmalige Blutentnahme nach der Narkose vorgenommen.

Kaninchen 3.

1600 g Gewicht. Inhalierte in 3 Minuten 7 g Chloräthyl. Exzitationsstadium war gering. Narkotisiert wurde bis zum Aufhören der Konjunktivalreflexe, Narkosedauer 3 Minuten. Rasches Erholen nach der Narkose.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Narkoseversuch a)	8 650	49	4 339	46	3979	1	1	3
3 Minuten Narkose								
Sofort nach der Narkose b)	**17 800**	62	11 036	37	6586	0	1	0
15 Minuten danach c)	**9 250**	57	5 237	41	3793	0	1	1

Die Chloräthylnarkose führte zu einer starken Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten (etwa um das Dreifache), die Lymphocyten zeigten dabei eine weniger ausgesprochene Vermehrung (etwa um das Doppelte). Auffallend ist auch hier der rasche Abfall zu Ausgangswerten.

IV. Bromäthyl.

Das Bromäthyl wird in Deutschland im Gegensatz zu den anderen Ländern, wie Frankreich, zu Narkosezwecken wenig gebraucht (vgl. von Brunn, a. a. O.). Thiem fand bei Kaninchen nach überstandener Bromäthylnarkose plötzliche Todesfälle, Ekchymosen, Diarrhöen. Eingehende Untersuchungen des weißen Blutbildes nach Bromäthyl fehlen unseres Wissens in der Literatur.

Kaninchen 4.

1850 g Gewicht. Erhielt innerhalb 8 Minuten 264 Tropfen Bromäthyl (= 11 ccm) auf einen Gazebausch getropft. Die Atmung war beschleunigt.

Narkosedauer 8 Minuten. 15 Minuten nach Schluß der Narkose (c) sind die Körperbewegungen noch schwankend. 35 Minuten danach ist das Tier vollkommen munter. Keine Nachwirkungen.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Narkoseversuch a)	9 732	40	3893	58	5 645	0	1	1
8 Minuten Narkose								
Sofort nach der Narkose b)	**20 500**	42	8610	54	14 070	0	2	2
15 Minuten danach c)	**13 150**	40	5260	57	7 460	0	1	2
35 » » d)	**13 000**	54	7020	45	5 850	0	1	0
50 » » e)	9 750	55	5362	41	3 997	0	3	1
60 » » f)	10 374	56	5809	41	4 235	0	3	0

Auch im obigen Versuch der Bromäthylnarkose kommt es zu einer erheblichen Vermehrung der Leukocyten. Die Polymorphkernigen vermehren sich fast um das Doppelte, die Lymphocyten in diesem Fall um mehr als das Doppelte. Die Zahl kehrt rascher zur Norm zurück als die der Polymorphkernigen.

V. Chloralhydrat.

Freytag fand beim Kaninchen eine Herabsetzung der Erythrocyten und des Hämoglobins während der Chloralhydratnarkose und gleichzeitig eine Vermehrung der Leukocyten um 7 %.

Kaninchen 5.

2800 g Gewicht. Es wurden rektal 9 ccm einer körperwarmen Chloralhydratlösung, 1700 mg Choralhydrat, durch eine Sonde eingeführt, und zwar 30 cm tief. Nach der Einführung der Flüssigkeit zeigte das Tier geringe Defäkation. Schon 3 Minuten nach dem Einlauf schlief das Tier ein, der hynotische Zustand nahm rasch an Stärke zu, es ließ sich widerstandslos auf den Rücken legen und reagierte nicht auf äußere Reize, auf Kneifen, Erschütterungen usw. Allmählich steigerte sich die Schlaftiefe so, daß das Tier völlig bewußtlos auf der Seite lag. Hier erschien das Einhüllen in warme Tücher zur Vermeidung großer Abkühlung besonders angezeigt. Bei b) erreichte der Schlaf seinen Höhepunkt, bereits 20 Minuten nach dem Einlauf zeigte sich das Tier lebhafter, reagierte auf Kneifen, Berührung.

Bei c) reagierte es wieder lebhafter, bei f) hatte sich das Tier wieder vollkommen erholt. Dargereichtes Futter wurde wieder gefressen.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Narkoseversuch a)	14 100	46	6 486	49	6 909	1	2	2
Chloralhydrateinlauf 10 Minuten danach b)	**43 650**	56	24 444	43	18 770	0	1	0
25 » » c)	14 200	59	8 378	36	5 112	1	3	0
40 » » d)	14 450	54	7 803	44	6 358	0	1	1
60 » » e)	14 600	54	7 884	44	6 424	0	1	1
180 » » f)	13 200	41	5 412	56	8 392	1	2	0

In diesen Versuchen trat eine besonders ausgeprägte und ebenso rasch abklingende Vermehrung der polynukleären und der lymphocytären Zellen auf. Die polynukleäre Leukocytose dauert etwas länger an.

In weiteren Kaninchenversuchen wurden mit Chloralhydrat Leukocytosen während der Narkosen erzielt, die nicht die Höhe erreichten wie im oben ausgeführten Versuch. Es stellte sich sowohl in den Versuchen mit Chloralhydrat wie auch mit Urethan und anderen Narkoticis heraus, daß Tiere, die einmal mit dem gleichen oder einem anderen Narkotikum in Narkose versetzt waren, bei erneuter Narkose mit extrem hohen Leukocytosen reagierten. Der Raumersparnis halber können die Versuche im einzelnen hier nicht angeführt werden.

VI. Urethan.

Über den Einfluß des Urethans auf das weiße Blutbild des Kaninchens liegen in der Literatur fast keine Angaben vor, obwohl gerade das Urethan sehr vielfach zu Kaninchennarkosen verwendet wird. Im ganzen wurden mit Urethan fünf Versuche ausgeführt. Dreimal wurde es subkutan, einmal rektal und einmal per os gegeben. Bei allen drei Versuchen stellte sich, unbeachtet der Applikationsstelle, eine mehr oder minder hochgradige Leukocytose ein. Von diesen Versuchen sei als Beispiel der folgende angeführt.

Kaninchen 6.

2000 g Gewicht. Erhielt rektal $5^1/_2$ ccm einer 20%igen sterilen körperwarmen Urethanlösung. Der Schlauch wurde etwa 12 cm tief in den Darm eingeführt; in den ersten 60 Minuten keine Defäkation. Die Narkose trat etwas schneller als bei der subkutanen Injektion ein. Nach 4 Minuten vollkommene Lähmung. Bei b) war das Tier noch tief narko-

tisiert, bei c) ebenfalls, bei d) schien das Tier noch schlapp. Bei e) Abgang von flüssigem Kot. Bei f) war es vollkommen erholt.

	Leukocyten	Polymorphkernige %	Polymorphkernige absolut	Lymphocyten %	Lymphocyten absolut	Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
Vor dem Narkoseversuch a)	6 650	38	2527	57	3791	0	3	2
Urethaneinlauf 10 Minuten nach dem Einlauf b)	9 050	36	3258	59	5340	0	3	2
30 Minuten danach (Höhepunkt der Narkose) c)	**11 500**	53	6095	45	5175	0	1	1
50 Minuten danach d)	**8 200**	56	4592	40	3280	0	4	1
60 » » e)	**9 150**	48	4392	47	4301	0	4	1
810 » » f)	**8 150**	43	3505	52	4328	0	3	2

Sowohl die polynukleären Leukocyten wie auch die Lymphocyten zeigen eine Vermehrung, die polynukleäre Leukocytose ist etwas höher.

VII. Alkohol.

Bei chronischem Alkoholismus wurde von G. Rubin eine Leukocytose nachgewiesen. Auch H. Wollenberg beobachtete nach Alkoholgaben Leukocytose.

Kaninchen 7.

2700 g Gewicht. Erhielt durch eine Schlundsonde 18 ccm 60%igen körperwarmen Alkohol. Unter Nystagmus und tonisch-klonischen Krämpfen trat sofort die Narkosewirkung ein. Das Tier legte sich sofort auf die Seite und vermochte den Körper nicht mehr in physiologischer Stellung zu halten. Zwischen b) und c) machte das Tier lebhafte Brechbewegungen, die gegen c) hin wieder verschwanden. Die Pupillen waren bei b) weit und wurden gegen c) hin wieder klein. Bei c) wurde die Haltung des Tieres wieder normaler. Die Narkose sistierte bei e). Bei f) lief das Tier wieder herum, fraß aber nicht und kam einige Stunden später plötzlich ad exitum. — Wie sich aus eigenen früheren Versuchen ergab, wirken hohe Alkoholdosen fast immer auf Kaninchen tödlich.

	Leukocyten	Polymorphkernige %	Polymorphkernige absolut	Lymphocyten %	Lymphocyten absolut	Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
Vor dem Narkoseversuch a)	9 550	32	3 056	64	6112	0	3	1
18 ccm 16%igen Alkohol per os 15 Minuten danach b)	**14 000**	30	4 200	64	8960	0	5	1
30 » » c)	**14 100**	44	6 204	52	7332	0	2	2
60 » » d)	**17 950**	63	11 309	32	5744	1	3	1
180 » » e)	**12 250**	69	9 453	28	3430	0	2	1
720 » » f)	9 500	45	4 275	50	4750	0	3	2

Auch in diesem Versuche trat während des Narkosestadiums eine Vermehrung der polynukleären und lymphocytären Zellen auf. Bei den ersteren um etwa das Vierfache, bei den letzteren um etwa ein Drittel.

VIII. Skopolamin.

Vom Skopolamin ist bekannt, daß es beim Kaninchen im Gegensatz zu Mensch und Tier nicht zur Narkose führt (Meyer-Gottlieb). Es interessierte darum von vornherein die Frage, wie sich nach Skopolamininjektionen beim Kaninchen, ohne daß Narkose eintritt, das weiße Blutbild verhält.

C. Achard und Paul François berichten über eine Veränderung des Leukocytenbildes nach Skopolamininjektion beim Menschen.

Kaninchen 8.

2100 g Gewicht. Erhält hintereinander wiederholte subkutane Injektionen einer Scopolaminum hydrochloricum-Lösung: $\frac{0,01}{10,0}$ und $\frac{0,0002}{0,002}$. Die Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen Skopolamin zeigte sich deutlich am Versuchstier; nur eine fast unauffällige Ermüdung nach jeder Injektion trat ein. Bei f) fraß das Tier wieder.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Versuch a) Vorsichtige subkutane Injektion von 20 ccm Scopolamin. hydrochl. $\frac{0,0002}{0,002}$	6625	39	2584	52	3444	1	6	2
10 Minuten danach b) Subkutane Injektion von 1 ccm Scopolam. hydrochl. $\frac{0,01}{10,0}$	6100	36	2196	61	3721	0	3	0
15 Minuten danach c) Subkutane Injektion von 5 ccm der vorigen Lösung	5175	32	1636	65	3364	0	3	1
50 Minuten danach d) Subkutane Injektion von 15 ccm der vorigen Lösung	4350	38	1653	60	2610	0	2	0
15 Minuten danach e)	4800	37	1776	62	2976	0	1	0
60 » » f)	4350	39	1697	67	2480	0	3	1

Weder narkotische Wirkung noch Leukocytose traten auf.

IX. Sulfonal.

Bei tödlich verlaufener Sulfonalvergiftung (mit Hämoglobinurie) wurde von Ehrlich und Lazarus Leukocytose beobachtet. Bohland untersuchte systematisch den Einfluß von verschieden kleinen Sulfonaldosen auf das weiße Blutbild des Menschen. Es trat nach Dosen von $^1/_2$ g Sulfonal per os keine irgendwie zu wertende Veränderung des weißen Blutbildes auf. Diese Versuche sagen insofern nicht viel aus, als nach Meyer-Gottlieb das Sulfonal erst in Gaben von 1,0—2,0 g bei der Darreichung in reichlich warmer Flüssigkeit in 1—2 Stunden Schlaf erzeugt.

Kaninchen 9.

2500 g Gewicht. Erhielt 22 ccm einer körperwarmen Sulfonalaufschwemmung unter Benutzung einer Schlundsonde per os ($1^1/_2$ g Sulfonal aufgeschwemmt in 50 ccm Aqua dest.). Da die schlechte Löslichkeit des Sulfonals in Wasser nicht durch Verwendung des besser lösenden Alkohols umgangen werden konnte (Alkohol wirkt an sich schon positiv leukotaktisch), mußte Wasser zur Aufschwemmung des Pulvers benutzt werden. Um ferner eine Belastung des Verdauungstraktus und eine eventuell damit verbundene Verdaungsleukocytose zu vermeiden, durfte die richtige Löslichkeitsmenge (1 g Sulfonal auf 500 g Wasser) nicht gewählt werden. — Während b) und c) zeigte sich das Tier ausgesprochen schläfrig, ein tiefer Narkosezustand trat nicht auf.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in %	Mastzellen in %	Übergangsformen in %
		%	absolut	%	absolut			
Vor dem Versuch a)	5350	30	1605	61	3264	1	7	1
Per os 22 ccm einer Sulf.-Aufschwemmung								
10 Minuten danach b)	**8900**	57	5073	39	3471	0	3	1
25 » » c)	**8550**	66	5643	31	2651	0	3	0
40 » » d)	**9900**	65	6435	34	3866	0	1	0
60 » » e)	**8840**	74	6541	24	2122	0	2	0
180 » » f)	6350	54	3429	43	2631	0	3	0

Die polynukleären Zellen stiegen um das Dreifache an.

X. Morphium.

Nach Verabfolgung von Morphium fand H. Wollenberg beim Menschen Leukocytose. Nach M. Chartier unterscheidet sich das weiße Blutbild der Morphinisten nur wenig vom normalen. Zu ähn-

lichen Resultaten gelangte Le Morat, der ebenfalls das Blutbild während des Morphinismus während der Entziehung untersuchte. Auf die eigenartigen Veränderungen des Blutbildes bei der Entziehungskur der Morphinisten soll hier nicht näher eingegangen werden.

Kaninchen 10.

3000 g Gewicht. Erhielt subkutan $2^1/_2$ ccm einer $1\,^0/_0$igen Morphiumlösung. Das Tier war 10 Minuten nach der Injektion ausgesprochen schläfrig (keine tiefe Narkose). Zwischen c) und d) war es träge und schlaff, bewegte sich langsam vorwärts und schleppte die hinteren Extremitäten etwas nach. Bei d) war es noch etwas schläfrig, bei e) war es frischer und bei f) hatte es sich wieder erholt und fraß wieder.

	Leukocyten	Polymorphkernige		Lymphocyten		Mononukleäre in $^0/_0$	Mastzellen in $^0/_0$	Übergangsformen in $^0/_0$
		$^0/_0$	absolut	$^0/_0$	absolut			
Vor dem Versuch a)	6 800	30	2040	63	4284	0	5	2
Subkutane Morphiuminjektion								
10 Minuten nach Injektion b)	**12 850**	32	4012	60	7710	0	8	0
25 Minuten danach c)	**19 950**	46	9174	50	9975	0	3	1
40 » » d)	**10 650**	66	7029	36	3834	1	6	1
60 » » e)	**13 450**	73	9819	25	3363	0	2	0
180 » » f)	8 150	71	5787	23	1875	1	4	1

Im obigen Versuche mit Morphium stiegen die Polynukleären auf das Doppelte und später auf das Vierfache des Ausgangswertes. Die Lymphocyten stiegen um das Doppelte. In einem weiteren Versuche, in dem das Morphium rektal eingeführt wurde, war die Veränderung des weißen Blutbildes während des narkoseartigen Stadiums analog wie im obigen Versuch. (Wegen Platzmangel hier nicht angeführt.)

Die im vorhergehenden kurz zusammengefaßten Versuche, die sich ausschließlich mit der Beeinflussung des weißen Blutbildes des Kaninchens durch die verschiedenartigsten Narkotika befaßten, haben somit ergeben, daß sämtliche narkotisch wirkenden Substanzen: nämlich Äther, Chloroform, Chloräthyl, Bromäthyl, Chloralhydrat, Urethan, Alkohol, Sulfonal und Morphium, zu einer während der Narkose meist ihren Höhepunkt erreichenden, mehr oder minder starken Leukocytose führen. Bemerkenswert ist, daß das Skopolamin, das, wie erwähnt, beim Kaninchen keine Narkose herbeiführt, auch keine Leukocytose bedingt.

Gleichgültig erwies sich im wesentlichen in den obigen Versuchen die Art der Applikation der Narkotika. Sowohl bei rektaler, oraler, sowie bei subkutaner Applikation bewirkte z. B. Urethan Leukocytose, desgleichen Morphium bei subkutaner und rektaler Anwendung.

Der Grad der Leukocytose erwies sich abhängig vom Grad der Tiefe und vom Stadium der erzielten Narkose.

Auffallend war die außerordentlich erhöhte Reaktionsfähigkeit des Leukocytenapparates bei wiederholt narkotisiertem Tier.

Aus den oben angeführten Versuchen folgt, daß jede ausgesprochene Narkose beim Kaninchen mit mehr oder minder hochgradiger Leukocytose einhergeht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den analogen Beobachtungen über das weiße Blutbild während der Narkose des Menschen, wenngleich hier sämtliche Narkotika noch nicht systematisch durchuntersucht worden sind.

Man ist demnach wohl berechtigt, von einer narkotischen Leukocytose zu sprechen.

Durch die obigen Versuche wurde sicherzustellen versucht, daß diese »Narkosen-Leukocytosen« nicht durch die in einzelnen Versuchen hier und da auftretenden Exzitationen hervorgerufen sind. Exzitationen, mehr oder minder ausgesprochenen Grades, wurden nur bei Inhalationsnarkosen beobachtet. Wurden die gleichen Narkotika subkutan verabfolgt oder peroral oder rektal, so kam es niemals (mit Ausnahme von Alkohol) zu motorischer Unruhe. Es handelt sich demnach bei der narkotischen Leukocytose wohl nicht um eine Vermehrung der Leukocyten im Sinne einer Bewegungs- bzw. Ermüdungsleukocytose, sondern vielmehr um eine echte toxische Leukocytose, die mit der Tiefe der Narkose selbst parallel verläuft.

Literatur.

C. Achard und Paul François, Leucoréactions à la scopolamine et à l'atropine. Société de Biologie, séance. Folia haematologica Jahrgang 9, 1910, S. 249; Referate. — Bohland, Über die Einwirkung der Hydrotika und Antehydrotika auf den Leukocytengehalt des Blutes. Zentralbl. f. innere Medizin 1899. — W. von Brunn, Die Allgemeinnarkose 1913. — W. Chartier, La désintoxication rapide de la morphine et de la diacethyl morphine considerée au point de vue hématologique. Semaine méd. 7 Juin 1911. Folia haematologica 1912, Bd. 13, S. 57; Referate. — Freytag, Die Einwirkung des Chloral-hydrates auf die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen. Tierärztliche Rundschau 1907, Nr. 33—35. — Gehrig, Über medikamentöse Leukocytose. Zeitschr. f. exp. Pathologie und Therapie 1917, Bd. 17. — W. Gug, A. Goodall and H. S. Ried, The leucocyte count in gas and ethyl chloride anaesthetica. Medical Press and Circular July 23 red 1913. Folia haematologica 1914, Bd. 15; Referate. — Meyer-Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage

der Arzneibehandlung 1921. — Le Morat, Le sang et les sécrétions au cours de la morphinomanie et de la désintoxication. Thèse de Paris 1911. Folia haematologica 1913, Bd. 14, S. 35; Referate. — O. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923. — H. Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie 1898, Bd. 8. Ehrlich und Lazarus (Anämien). — A. Perucci, Influencia della narcose chloroformica su la sangue (Patholog. Institut). Folia haematologica 1910, II. Teil, S. 25; Referate. Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie 1908, Bd. 38, S. 191. — J. Pohl, Über den Einfluß von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weißen Blutkörperchen. Arch. f. exp. Pharmakologie und Therapie, Bd. 25, S. 51. — G. Rubin, The influence of alcohol, aether and chloroform on natural immunity in its relation to leucocytosis. The journal of infectious diseases May 1904, Bd. 1, S. 425. Folia haematologica 3. Jahrgang 1905, S. 82; Referate. — Türk, Klinische Hämatologie 1912, Bd. 2, S. 1. — R. Winternitz, Über Allgemeinwirkung örtlich reizender Stoffe. Arch. f. exp. Pharmakologie und Therapie. Bd. 35. — H. Wollenberg, Wirkt die pharmakologische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild? Zeitschr. f. klin. Medizin 1921, Bd. 92, Heft 1—3, S. 249.

XXIII.

Die Wirkung von Alkaloiden auf Feldheuschrecken (Acrididen).

Von

Dr. **Rudolf Becker,**

prakt. Tierarzt in Ülzen (Hannover).

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

(Eingegangen im August 1923.)

Allgemeiner Teil.

1. Versuchstiere.

Kürzlich hat Schellhase (Berliner Tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 28) eine Reihe interessanter Versuche veröffentlicht, welche er seinerzeit in Mazedonien an Hippobosciden (Pferdelausfliegen) ausführte. Hierbei wurden zum ersten Male die toxisch-erregenden Wirkungen von Alkaloiden auf Insekten einer näheren Betrachtung unterzogen. Zwecks Nachprüfung der gewonnenen Resultate und zu ihrer praktischen Anwendung in der Diagnostik macht jedoch die Beschaffung von Versuchstieren einige Schwierigkeiten, obzwar Hippobosca equina auch in Deutschland nicht allzu selten vorkommt. Ich möchte deshalb zu solchen Versuchen eine andere Insektenfamilie empfehlen, nämlich die zur Ordnung der Orthoptera gehörenden Feldheuschrecken (Acrididen).

Die Vertreter dieser Familie sind zwar nicht so »zählebig« wie Lausfliegen, doch lassen sie sich immerhin mehrere Tage lang ohne Futter am Leben erhalten, im übrigen sind sie den ganzen Sommer hindurch überall im Freien in beliebiger Anzahl mühelos aufzutreiben. In Mitteleuropa findet man die zahlreichen Stenobothrus-Arten (»Grashüpfer«) auf Wiesen und trockenen Grasplätzen, für Versuche eignen sich auch die große Langbrustschrecke (Mecostethus grossus) von feuchten Auen und die blauflügelige Dickfußschrecke (Oedipoda coerulescens), welche in der Heide sehr verbreitet ist.

Vermöge ihrer Widerstandsfähigkeit gegen mechanische Insulte werden diese Insekten beim Fang selten einmal beschädigt, ihre Körpergröße gestattet zudem ein ziemlich exaktes Arbeiten mit ihnen. Wie bei allen biologischen Untersuchungsmethoden sind auch hier Abweichungen von der Regel und Fehlresultate nicht selten, welche sich zum Teil durch individuelle Einflüsse des Geschlechtes, des Lebensalters, des Futterzustandes, der Häutungsperiode usw., zum Teil durch äußere Faktoren wie Witterung (Temperatur, Luftfeuchtigkeit) und Tageszeit (Lichtintensität) erklären lassen.

Es erscheint zweckmäßig als Versuchstiere möglichst große, ganz ausgewachsene Weibchen zu wählen. Man erkennt diese ohne weiteres an ihrer relativen Größe und Unbeholfenheit, an den kürzeren Fühlern und Flügeln sowie an der kurzen Legescheide des Hinterleibes. Erheblichere Witterungsveränderungen sind genügend zu berücksichtigen, da helles, warmes Wetter den Ablauf aller Lebensfunktionen beschleunigt, während Abkühlung sowie größere Feuchtigkeit der Luft eine Abnahme der Erregbarkeit zur Folge haben. Tatsache ist ferner, daß Tiere, welche mehrere Stunden gehungert haben, besser reagieren als frisch eingefangene mit vollem Gewebsturgor.

2. Versuchstechnik.

Handelt es sich darum, den Folgezustand einer Vergiftung am ganzen, noch unbeschädigten Tier zu studieren, so empfiehlt sich die perikardiale Injektion mittels feiner Kanüle und Pravazscher Spritze (1 ccm), wobei erstere unmittelbar hinter dem Rückenschild der Vorderbrust (= Pronotum) in der Verlängerung seiner mittleren Längsleiste schräg von hinten nach vorn etwa 2—3 mm tief eingestochen wird, oder es kann die Injektion in eine der kontraktilen Kopfampullen erfolgen. Durch einen queren Scherenschnitt dicht hinter den Fühlern und Stirngrübchen gelingt es unschwer, dieses Organ zu tangieren, so daß es sich aus der Chitinlücke periodisch (60—120 mal pro Minute) nach außen vorwölbt. Schneidet man das Gefäß selbst an, so kann ein mittels Glasstab herangebrachtes Gifttröpfchen durch die Pulsationswelle direkt der Blutbahn einverleibt werden. Weniger zuverlässig sind Injektionen in das Abdomen bzw. Rektum, ganz unbrauchbar solche in die Schenkelmuskulatur der Sprungbeine, da man leicht beweisen kann, daß eine direkte Muskelreizung durch Gifte unwirksam ist, höchstenfalls wie stärkere traumatische Einflüsse am hinteren Rande des Oberschenkels das sehr unerwünschte, spontane Ablösen des ganzen Beines (= Reflex der Autotomie) zur Folge hat.

Schellhase enthauptet seine Versuchstiere mit der Schere, um jegliche Mitbeteiligung der Zentralganglien (obere Schlundganglien) auszuschließen und läßt dann die Lösungen einfach von der Schnittfläche aus resorbieren. Mittels der fortgeleiteten Atmungsbewegungen des Abdomens können diese rasch von den leeren Räumen des Körpers angesogen werden, doch dürften sie, bei den Heuschrecken wenigstens, schneller in die Blutsinus gelangen als in den Verdauungskanal; denn der Magen bzw. Kropf ist meist ganz mit Futter angefüllt, und dennoch setzt prompte Giftreaktion ein.

Typische Alkaloidwirkungen an den Bewegungsorganen seiner Versuchstiere hat Schellhase selbst dann noch gesehen, wenn außer dem Kopf auch das Abdomen entfernt war. Es ist nun möglich, das Reizsystem noch mehr einzuengen, da bei den Feldheuschrecken die Flügel zu keiner wesentlichen Tätigkeit befähigt sind, also einzig und allein die toxischen Reizerscheinungen an den Beinen in Frage kommen. Dabei richtet sich naturgemäß das Augenmerk des Beobachters in der Hauptsache auf das Verhalten des außerordentlich muskulösen dritten Beinpaares, auf die Sprungbeine. Weil bei den Orthopheren im Gegensatz z. B. zu den Dipteren das Nervensystem des Thorax noch nicht zu einem einheitlichen Brustganglienknoten verschmolzen ist, sondern die zu den einzelnen Beinpaaren gehörenden Ganglien getrennt bleiben, so ist es möglich, die Reaktionen der Sprungbeine ganz isoliert zu betrachten, man braucht nur den vorderen Schnitt dicht hinter dem ersten Beinpaar anzulegen. Nach Entfernung auch des zweiten Paares, des Abdomens, eventuell noch des Pronotums und des darunterliegenden Darmrestes erhält man ein Analogon des allbekannten Rückenmarkpräparates vom Frosch, welches dem Physiologen auf so manche Frage Antwort erteilt hat.

Natürlich weist ein entsprechendes System bei Wirbellosen ganz andere Eigenschaften auf, z. B. erschöpft es sich sehr viel rascher, weil alle Nerven marklos sind. Ferner ist hier weder direkte Muskelreizung möglich, noch wird Erregung durch den Muskel zur Gegenseite geleitet. Reizerscheinungen an den Sprungbeinen erfolgen nur, wenn der Zusammenhang mit dem zugehörigen, in Höhe des zweiten Beinpaares gelegenen Ganglienknoten erhalten bleibt. Als unmittelbare Angriffspunkte der Gifte sind hierbei die Brustganglien anzusehen, denn jedes einzelne Ganglienpaar ist ein Reflexzentrum, es vermag auf Reize hin bestimmte Bewegungen auszulösen.

Von den genannten Methoden kommt für praktisch-qualitative Zwecke wegen ihrer Einfachheit in erster Linie die von Schellhase angegebene in Betracht. Ich modifiziere sie in der Weise, daß ich

nach Abtrennung des Kopfes mit der Schere aus der bewegungslos, in normaler halbgebeugter Beinstellung dasitzende Heuschrecke mittels einer feinen Pinzette den Darmkanal nach vorn herausziehe und mit einer dünnen Glaspipette in den entstandenen Hohlraum die betreffende Alkaloidlösung eintropfe oder einblase.

Man kann die frei auf dem Sternum und Abdomen liegenden Tiere beobachten, wobei die Extremitäten als Stützen dienen. Jedoch stört öfters der sogenannte Sprungreflex oder gar ein dauerndes Rutschen des Insekts auf seiner Unterlage; eventuelle Fixierungen dürfen keine mechanischen Reizzustände auslösen. Das Einklemmen in eine Haltevorrichtung (z. B. Schieberpinzette) kann von vorn her am Vorderrande des Pronotums geschehen; dünne Insektennadeln beschädigen die Nerven wenig, wenn sie vom Hinterrande des Pronotums aus schräg nach hinten zu durch den vorderen Teil des Abdomens gestochen werden. Als Unterlage wählte ich weiches Holz oder flache Torfstücke. Verschiedentlich habe ich auch enthauptete Tiere vor der Vergiftung in Normallage mit einem Tropfen angewärmten Deckglaskitt (Kolophonium und Wachs āā) auf einem langen Objektträger festgeklebt.

3. Dosierung der Alkaloide.

Die injizierbare Flüssigkeitsmenge ist nach Lage der Dinge so wenig variabel, daß verschiedene Intensitäten der Vergiftung nur durch Variation der Giftkonzentration erzielt werden können. Je stärker letztere ist, um so heftiger und schneller erfolgen die rhythmischen Beinbewegungen oder Reflexkrämpfe, um so eher tritt aber auch Erschöpfung bzw. Lähmung ein, andererseits ergeben Verdünnungen des Alkaloids einen entsprechend in die Länge gezogenen Ablauf des Rhythmus. Bleibt ein Reiz unwirksam, so ist damit nicht bewiesen, daß der betreffende Stoff für das Insekt keine toxischen Eigenschaften besitzt, oft liegt seine Reizstärke nur unterhalb der Reizschwelle, erst stärkere Konzentrationen des gleichen Stoffes machen solche Reize wirksam. Versuchsfehler infolge thermischer Reizwirkungen (siehe unten) auf die Nervenzellen lassen sich bei einiger Vorsicht leicht vermeiden.

Außer der Untersuchung auf die Qualität der Alkaloidwirkungen kommt als zweite Aufgabe die genaue quantitative Bestimmung des Schwellenwertes, hier »Minimaldosis« genannt, in Betracht. Zu dieser Feststellung eignet sich das oben beschriebene Nervmuskelpräparat, nur ist dabei eine peinlich genaue Dosierung der auf die Ganglien gebrachten Flüssigkeit erforderlich. Mit der Pravazschen Spritze kann man bequem Tröpfchen bis zu $^1/_3$ cbmm applizieren. Injiziert

man in den Herzbeutel oder in die Kopfampulle, so darf während des Einstichs keine Flüssigkeit verloren gehen. Dies wird vermieden, wenn man mit leerer Kanüle vorsticht und sodann die gefüllte Kanüle an die gleiche Stelle bringt.

Außer der unteren Erregbarkeitsgrenze läßt sich in manchen Fällen auch eine obere, relative Maximaldosis ermitteln, bei welcher gerade noch ein typisches Reizbild entsteht, während stärkere Konzentrationen (= supermaximale Reize) eine allzu schnelle Lähmung des Nervenzentrums bewirken würden. Zwischen den beiden Grenzwerten liegt jeweils ein Optimum der Konzentration, welches die besten und sichersten Beobachtungsresultate liefert, auch dieses ist experimentell zu bestimmen.

4. Darstellung der Alkaloidwirkungen.

In jedem Einzelfalle ist eine sorgfältige, unmittelbare Aufzeichnung der Reaktionsfolge geboten. Von der automatischen Registriertechnik (Kymographion) läßt sich kein Gebrauch machen, doch kann man die Exkursionen der einzelnen Beinpaare nach einiger Übung leicht in Gestalt von fortlaufenden Kurven auf Millimeterpapier schätzungsweise eintragen. In der Regel genügt die Registrierung der Bewegungen des dritten Beinpaares, wobei man z. B. die Ausschläge des linken Beines immer oberhalb der Grundlinie, die des rechten Beines unterhalb derselben verzeichnet. Durch diese Darstellung ist man in der Lage, einerseits die Wirkung jedes Alkaloids in steigenden Verdünnungen zu prüfen und daraus unmittelbar Reizschwelle (Minimaldosis), submaximale, maximale und supermaximale Dosen zu bestimmen, andererseits die einzelnen erregend wirkenden Stoffe in äquivalenten Lösungen vergleichend zu betrachten und entsprechend zu klassifizieren. Hat man also von einem noch unbekannten Giftstoffe dieser Klasse mit Hilfe einiger übereinstimmender Tierversuche die »Reaktionskurve« aufgestellt, so läßt sich nunmehr seine Identität aus dem Kurvencharakter unschwer feststellen, auch kann dann die Konzentration durch Vergleich mit Testlösungen annähernd ermittelt werden.

Allerdings dürfte die Methode eine praktische Bedeutung kaum gewinnen: Einmal ist sie nur zu bestimmter Jahreszeit möglich, andererseits als biologische Methode mit allen Unvollkommenheiten einer solchen behaftet und verlangt zu sicherem Arbeiten schon etwas Vertrautheit mit ihr. Ein entscheidendes Wort hat hier der Tierversuch als Indikator für die Erkennung von Vergiftungen jedenfalls nicht zu sprechen. Immerhin mag ein solcher Versuch dem Praktiker

als ein bequemes und kostenloses Hilfsmittel zur ersten Orientierung willkommen sein, wenn er Art und Wirkungsgrad bzw. Gebrauchsfähigkeit seiner Arzneien zu prüfen hat oder über eine eventuelle Vergiftung rasch Klarheit haben will.

Die hauptsächlichste Bedeutung der von Schellhase angeregten Giftversuche liegt auf dem Gebiete der allgemeinen Physiologie. Hier erschließen sich uns neue Anwendungsmöglichkeiten von chemischen Reizen zur Analyse der Lebensprozesse bei den Vorgängen der Erregung und Lähmung und lehren uns, daß die nervösen Elemente niederer Tiere ebenfalls eine spezifische Empfindlichkeit für Alkaloide haben. Je nach der Natur dieser Gifte werden das eine Mal die Ganglienzellen des Bauchmarkes fortdauernd in Erregung versetzt und diese mit jeweils verschiedener Intensität bzw. Geschwindigkeit auf den verschiedenen motorischen Nervenbahnen zu den Bewegungsorganen weitergeleitet, wodurch sich entsprechende abnorme, meist rhythmische Bewegungen der Beinpaare ergeben, während in anderen Fällen die Zentren derartig beeinflußt werden, daß eine starke Verzögerung im Ablauf der Zellvorgänge eintritt, was sich durch vollständige oder vorübergehende Aufhebung des Muskeltonus in den Beinen als Lähmung kundgibt. Liegt dagegen ein solcher Reiz unterhalb der Schwelle, so bleibt der Ruhetonus erhalten ebenso wie bei Giften, denen gegenüber sich die Zentren neutral verhalten.

So ergeben sich je nach dem Wirkungsgrad des Giftes Muskelkontraktionen von sehr verschiedenem Charakter: auf der einen Seite tonische Beinbewegungen, die recht stürmisch verlaufen (Physostigmin), indem nach einer sehr geringen Latenz auf eine starke Erregung eine tiefe Erschöpfung folgt und weitere Erregungen immer langsamer ablaufen bis plötzlicher Stillstand eintritt. Das andere Extrem bilden schwache, gleichmäßig unterbrochene Erregungen, wobei erst später die sekundäre Lähmung in jeweils charakteristischer Stellung — »Endstellung« — einsetzt (Arecolin, Pilocarpin, Coffein). Es äußert sich dieser Modus in anhaltendem Beugen und Strecken der Beine, was man am besten als »Zucken« bezeichnen könnte, weil die Beugung rascher von statten geht als das Strecken (Ritter-Rolletsches Gesetz). Bei einer dritten Giftgruppe (Nikotin, Kokain) durchläuft eine Folge gleichmäßig kräftiger, aber kurzdauernder Erregungswellen die Nervensubstanz, Beuger und Strecker zugleich innervierend. Der Erfolg ist ein anhaltendes »Vibrieren« in Beugehaltung, ähnlich dem Rhythmus des hinteren Beinpaares bei der Tonerzeugung, wo das Zirpen des Männchens durch Reiben der Oberschenkel an den Flügeladern erzeugt wird. Während jedoch das normale Tier bei

dieser Tätigkeit ab und zu Erholungspausen einschaltet, geht dort das Vibrieren ohne Unterbrechung bis zur endgültigen Lähmung vor sich.

Allen stärkeren Krämpfen pflegt als erste Antwort auf den heftigen chemischen Eingriff ein sogenannter Fluchtreflex voraufzugehen, der in einmaligem kurzen Beugen und plötzlichem Abschnellen der Sprungbeine besteht, dann erfolgt mit dem steilen Abfall der Erregbarkeit die charakteristische Giftreaktion. In manchen Fällen zeigt sich zuvor ein unkoordiniertes Rutschen auf der Unterlage, das bald in rhythmische Beinbewegungen übergeht. Außer der Beinmuskulatur verfallen noch andere Organe in entsprechende Erregung, wenn der ganze Körper unter Giftwirkung gesetzt wurde. Beim nicht enthaupteten Tiere eröffnet das Fühlerpaar die Reaktionsfolge, dann schließen sich die Taster der Mundwerkzeuge an, hierauf folgt das erste und fast gleichzeitig das zweite und dritte Beinpaar. Am Abdomen beobachtet man oftmals, wie sich die Klappen der Legescheide rhythmisch öffnen und schließen, aber während sich die Bewegungen der übrigen Organe gewöhnlich sehr rasch erschöpfen, bleiben sie an den Sprungbeinen viel länger erhalten. Auf etwaige Abänderungen der Darmbewegungen, der Herzpulsationen, Drüsenabsonderung usw. infolge der Alkaloidvergiftung habe ich keine Rücksicht genommen, weil noch alle Grundlagen für solche Untersuchungen fehlen.

Spezieller Teil.

1. Versuche mit Nichtalkaloiden.

Soweit ich Schellhases Befunde an Heuschrecken nachprüfte, habe ich volle Übereinstimmung mit seinen Ergebnissen feststellen können.

Ohne Einfluß verlief die Applikation der meisten schwachen Lösungen von Säuren, Alkalien und Salzen, während konzentrierte Säuren (Salzsäure, Essigsäure, Karbolsäure) und Alkalien (Natronlauge, Ammoniak, auch Liquor kalii arsenicosi) ohne voraufgehende Muskelreaktion sogleich zum Tode der getroffenen Zellen führten. Auffallend war bei Anwendung von Sodalösung (3 %) eine starke Abführwirkung mit Bewegung der Afterklappen, bei 2 % Karbolsäure ein langdauerndes, oft unterbrochenes oder abwechselndes Vibrieren, was auch karbolisierte Sera sowie Aqua chlorata zeigten. Bei Kalium bromatum (5 %) erfolgte ein einmaliges Strecken der Sprungbeine, dann narkotische Lähmung, dasselbe ergaben Tinctura Valerianae aetherea und Chloroform. Eigenartig war die Wirkung

von Xylol und Benzin: typischer Streckkrampf, wobei die Oberschenkel hoch über den Rücken erhoben wurden, in dieser starren Haltung erfolgte der Tod, ohne daß die Beine in die Ruhestellung zurückkehrten. Die erregende Wirkung ätherischer Öle (Oleum Carvi, Oleum Foeniculi, Oleum Terebinthinae u. a.) erwies sich, wenn auch viel schwächer, ähnlich derjenigen von Alkaloiden. Alkohol (70%) bewirkte kurzdauerndes Vibrieren oder Zucken, nach einigen Sekunden Lähmung, welche durch Coffein nicht aufgehoben wurde. Diese Reaktion ist zu beachten bei Untersuchung von Stoffen, welche in Alkohol gelöst sind (Tinkturen). Lösungen von Schwefeldioxyd (Schweflige Säure) riefen rhythmische Krampfzustände hervor, doch macht sich der wirksame Bestandteil schon durch seinen Geruch bemerkbar.

2. Versuche mit Alkaloiden.

Die organischen Pflanzengifte lassen sich nach ihrer Einwirkung auf das Nervensystem in zwei Hauptgruppen einteilen; in primär erregende und primär lähmende, während sich eine dritte Gruppe den Zellen gegenüber völlig neutral verhält.

Zu letzteren gehören außer dem Yohimbin seltsamerweise auch die beiden bei Hippobosciden noch schwach erregenden, für Wirbeltiere sehr wirksamen Alkaloide Strychnin und Atropin. Von Versuchen mit Kurarin habe ich absehen müssen, weil Insekten, wie Wirbellose überhaupt, gegen Kurarisierung gänzlich immun sind (v. Bunge).

Von primär lähmenden Giften nenne ich als Beispiel die Alkaloidbase Aconitin. Aconitinum crystallisatum, in geringen Mengen wasserlöslich, vermochte innerhalb 10 Sekunden unmittelbare Lähmung auszulösen, wobei die Sprungbeine schlaff und weit auseinander gespreitzt wurden und in dieser Stellung unbeweglich verharrten.

Von Erregungsgiften habe ich außer den von Schellhase angewandten Kokain, Morphium, Nikotin, Arekolin und Coffein noch Physostigmin, Pilokarpin und Veratrin zum Vergleich mit herangezogen. Es ergab sich, daß unter diesen das Physostigmin die heftigsten Reaktionen zeigte, denen diejenigen des Veratrins am nächsten kamen, während Arekolin und Pilokarpin einerseits, Kokain und Nikotin, sowie Coffein und Morphin andererseits unter sich manche Ähnlichkeiten in der Wirkung erkennen ließen.

Physostigminum salicylicum (Eserin) 1:1000.

Fast ohne Latenzzeit (1—5 Sekunden) setzt ein heftiges Vibrieren der Sprungbeine ein, welches nach kurzer Zeit in einen einzelnen

Streckkrampf übergeht. Die sekundäre Lähmung erfolgt nach längstens 20 Sekunden, indem die Schenkel halb oder ganz gebeugt werden. Dabei sind die Klappen der Legescheide am Abdomen weit aufgesperrt (Abb. 1).



Abb. 1. Endstellung bei Physostigmin.

Bei Anwendung einer Verdünnung 1:10000 tritt die Lähmung nach 2—3 Minuten ein, der Ablauf der Reaktion ist mehr in die Länge gezogen, sonst aber unverändert. Bei einer Lösung von 1:100000 wechseln einige Streckkrämpfe mit schwachen Vibrationen ab, der Tod erfolgt nach 6 Minuten mit gebeugten Schenkeln. Die schwächste Wirkung läßt sich mit einem Giftgehalt von 1:1000000 erzielen. Hier erfolgen die Streckkrämpfe nach mehreren Minuten abwechselnd rechts und links und werden zeitweise durch beiderseitiges Vibrieren abgelöst. Die letale Lähmung tritt nach 8—10 Minuten ein. Verdünnt man die Lösung noch mehr, so erfolgt keine Reaktion mehr.

Veratrinum 1:500 (Alkohol)[1].

Es entstehen sofort unregelmäßige Streckkrämpfe mit Heben des Abdomens, nach kurzdauerndem Strecken (Tetanus) folgt eine Lähmung in etwa 15 Sekunden. Bei Verdünnung 1:5000 kommt die typische Reaktion erst nach 30 Sekunden zustande, der Tod nach 2 Minuten. Weitere Verdünnungen des Veratrins lassen seine spezifische Wirkung immer mehr zurücktreten gegenüber derjenigen des Alkohols (s. oben). Es zeigt sich meist noch schwaches Vibrieren in Beugehaltung, dann folgt die Lähmung ziemlich schnell durch den nun überwiegenden Alkohol.

Cocainum hydrochloricum 1:100.

Zuerst zeigt sich ein Flucht- und Abwehrreflex, Springen oder Rutschen, dann das typische Vibrieren mit angezogenen Beinen, welches längere Zeit hindurch sehr intensiv ist, schließlich aber immer schwächer wird und in 30 Sekunden mit einigen Streckbewegungen letal endigt (Abb. 2).

Verdünnt man das Alkaloid stärker, so bleibt das Vibrieren der Beine erhalten, nur wird es langsamer und von längerer Dauer. Bei

1) Ein wasserlösliches Salz der Base war mir leider nicht zugänglich.

1 : 1000 erfolgt der Tod nach $1^1/_2$—2 Minuten, bei 1 : 10000 nach ungefähr 3 Minuten. Dies ist schon die letale Grenze, denn bei der

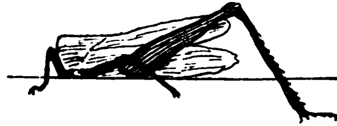


Abb. 2. Endstellung bei Kokain.

Verdünnung 1 : 100000 tritt keine allgemeine Lähmung mehr ein, das Vibrieren setzt erst nach 2—3 Minuten in langsamem Rhythmus ein und dauert wohl 10 Minuten. Durch Nachdosierung läßt es sich erneut hervorrufen. Bei 1 : 1000000 liegt die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion. Dabei dauert die Latenzzeit etwa 4 Minuten, das Vibrieren hält sehr lange an, wahrscheinlich bis zur völligen Erschöpfung des Reizsystems. Verdünnt man auf 1 : 10000000, so kommt kein typisches Vibrieren mehr zustande.

Nicotinum (Infusum Fol. Nicotianae 1 : 1).

Das sogleich einsetzende schnelle Vibrieren in Streckhaltung geht nach einigen Sekunden in tonischen Krampf über, wobei die Sprungbeine einander parallel hoch über das Abdomen weggestreckt werden (Abb. 3). In dieser Form erfolgt der Tod. Die gleiche Wirkung kann man bei ganzen Insekten durch Anblasen von Tabakrauch erzielen, nur kommt die Lähmung etwas später zustande (2—3 Minuten). Verdünnungen des Infuses haben die gleiche Reaktionsdauer, erst bei 1 : 10000 wird das Vibrieren undeutlicher.



Abb. 3. Endstellung bei Nikotin.

Ganz ähnliche Vergiftungserscheinungen bietet das Koniin, welches sich aber durch seinen eigentümlichen Geruch vom Nikotin leicht unterscheiden läßt.

Coffeinum natrio-salicylicum 1 : 100.

Die erste Reaktion nach 1 Minute besteht in einem ebensolange dauernden Vibrieren mit gestreckten Beinen ähnlich beim Nikotin,

zugleich erfolgt rhythmisches Öffnen und Schließen der Analklappen. Dann beobachtet man kurze Zuckungen und Streckkrämpfe ohne Hebung des Abdomens (ein Unterschied gegenüber dem Veratrin), welche immer seltener werden. Der Tod erfolgt nach 5—10 Minuten mit gestreckten, weit voneinander gespreizten Beinen (Abb. 4).



Abb. 4. Endstellung bei Coffein.

Mit einer Lösung 1 : 10 tritt einerseits das Vibrieren eher auf (nach 30 Sekunden), andererseits erfolgt die Lähmung bereits nach 2—3 Minuten. Bei weiteren Verdünnungen 1 : 1000 bleibt das anfängliche Vibrieren aus, nur kurzes Zucken mit Streckkrämpfen gemischt zeigt sich nach einiger Zeit und dauert eine ganze Weile an.

Morphinum hydrochloricum 1 : 100.

Nach der ersten Abwehr und kurzem, schwachem Vibrieren in Beugestellung erfolgt heftiges Beugen und Strecken, wobei die Beine bis über den Rücken erhoben werden. In spätestens 1 Minute tritt Stillstand ein (Abb. 5).

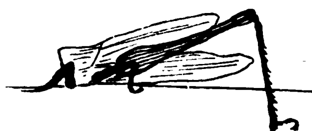


Abb. 5. Endstellung bei Morphium.

Verdünnt man auf 1 : 1000, so kommt die Reaktion erst nach 20 Minuten zu Ende, vorher sind langsame abwechselnde Zuckungen, hin und wieder auch Vibrieren und Rutschen, zuletzt schwaches Zucken zu beobachten. Bei Verdünnung 1 : 10000 treten erst nach 3 Minuten Zuckungen auf, dann etwas Vibrieren, nach 30 Minuten wird die Lähmung deutlich. Ist das Lösungsverhältnis auf 1 : 1000000 heruntergegangen, so zeigt sich keine typische Reaktion mehr.

Arecolinum hydrobromicum 1 : 1000.

Abgesehen von einer sehr prompten Abführwirkung zeigen die Versuchstiere deutliche Abwehrreflexe, nach 15 Sekunden erfolgen abwechselnde Streckkrämpfe, dann langsames Beugen und Strecken für kurze Zeit, schließlich stellt sich schwaches Vibrieren in Beuge-

haltung ein, das lange anhält und von mehreren Pausen unterbrochen wird, wo auf schwache mechanische Reize hin jedesmal Beugen und Strecken erfolgt. Die Lähmung zeigt sich erst ziemlich spät, aber eher als beim Pilokarpin. Dosen von 1 : 10000 wirken nach 1 Minute entsprechend und legen das Reizsystem nach etwa 10 Minuten still, solche von 1 : 100000 bleiben auch nach mehreren Minuten noch reaktionslos.

Pilocarpinum hydrochloricum 1 : 1000.

Der Hauptunterschied gegenüber dem Arecolin besteht darin, daß das Vibrieren wesentlich früher eintritt, oft auch in Abwechslung mit Beugen und Strecken, doch ist der ganze Ablauf der Rhythmik oberflächlicher und andauernder, indem die Lähmung in Beugehaltung erst sehr spät erfolgt.

Verdünnt man 1 : 10000, so ergeben sich nach 30 Sekunden typische alternierende Zuckungen, dazwischen einzelne Sprungbewegungen und etwas Vibrieren, eventuell mit Flügelzittern. Nach 10—15 Minuten klingen diese Reaktionen langsam ab, bleiben aber noch bis zu 40 Minuten typisch, erst nach einer Stunde ist alles in Ruhe. Die Haltung ist dann leicht gestreckt. Durch Verdünnung auf 1 : 100000 und 1 : 1000000 wird die Reflexerregbarkeit weniger gesteigert, die Sprünge erfolgen seltener; erst bei 1 : 10000000 ist keine Wirkung mehr zu erkennen.

3. Versuche mit mehreren Alkaloiden zugleich.

Um die Kombinationswirkungen zweier erregender Gifte zu untersuchen, wartet man nach Applikation des primären Giftes das Einsetzen der ersten charakteristischen Bewegungen ab und fügt nun im gleichen Augenblick das zweite Gift in gleicher Dosis hinzu. Man arbeitet hier am sichersten mit sogenannten Minimaldosen, da dann die betreffenden Reaktionen so langsam wie möglich ablaufen und für die Beobachtung am günstigsten sind. Als Giftpaare wählte ich stets solche, welche in der Therapie als Gegengifte gebräuchlich sind.

Es zeigte sich dabei, daß z. B. einem so stürmisch wirkenden Gift gegenüber wie dem Physostigmin kein anderes Gift Halt gebieten kann, weder ein erregendes noch ein lähmendes. Die erregende Wirkung des Pilocarpins und Arecolins wurde hingegen durch Atropin gänzlich aufgehoben, obwohl das letztgenannte Alkaloid für sich gegeben bei Acrididen gar keine sichtbare Wirkung entfaltet. Auch Morphium konnte durch Atropingaben deutlich abgeschwächt werden.

Andererseits vermochte Morphium den Einfluß des Veratrins etwas zu mildern, was auch zum Teil durch die Verdünnung der Lösung auf das Doppelte erklärbar ist.

Eine Verstärkung der einzelnen Alkaloidwirkungen läßt sich durch Anwendung warmer Lösungen (20—30° C) erzielen, eine Verlängerung der Reaktionsdauer, wenn man als Lösungsmittel frisches Brunnenwasser anstatt Aqua destillata benützt oder ein wenig Wasserstoffsuperoxyd hinzufügt. Vielleicht kann man so dem sonst allzu schnell eintretenden Mangel an oxydierbarem Sauerstoff eine Zeitlang abhelfen und die Erregbarkeit der Nervenzellen aufrecht erhalten. Andererseits gelingt es leicht, eine sonst länger anhaltende Giftwirkung durch Zusatz von Kohlensäure (Mineralwasser) wesentlich abzukürzen, vermutlich da hierdurch die Erregbarkeit der Nervenzellen wie durch Narkose herabgesetzt wird.

4. Thermische Einflüsse.

Ein eigenartiger Parallelismus besteht zwischen den oben beschriebenen Reizwirkungen der verschiedenen Alkaloide und dem Einfluß verschiedener, insbesondere extremer Wärmegrade auf den Insektenkörper.

Eintauchen eines Tieres in Wasser von 60—70° C oder Heranbringen eines solchen Wassertropfens auf die Schnittfläche eines dekapitierten Tieres führt sofortigen Lähmungstod herbei. Bei 50° tritt anfangs leichtes Vibrieren in Beugehaltung auf, dann folgt die Lähmung, während bei 45° einige Abwehrbewegungen der gleichen Reaktion voraufgehen, und die spätere Lähmung durch einen Tropfen kaltes Wasser (15°) wieder in Belebung übergehen kann. Temperaturen, welche um 40° herum liegen, erzeugen stärkeres Vibrieren von längerer Dauer, danach eine oberflächliche Lähmung, welche durch schwache Kokainlösung (1 : 10000) in ein für dieses Gift typisches, etwas abgeschwächtes Vibrieren umgewandelt wird. Fügt man jetzt warmes Wasser zu, nachdem man die Flüssigkeit vorher mit Fließpapier abgesaugt hat, so vibrieren die Schenkel schneller.

Den Zustand lebhaftester Reflexerregbarkeit zeigen die Heuschrecken bei 20—30° Wärme. Appliziert man Wasser von 10°, so sinkt diese ganz erheblich, indem man stärkere Alkaloidlösungen zur Auslösung typischer Reaktionen benötigt. Kältereize durch Eiswasser (0°) erzeugen zuerst lebhaftes Beugen und Strecken, gleich darauf leichtes Vibrieren und schließlich Lähmung in Beugehaltung. Diese »Kältestarre« dauert etwa 5 Minuten, bis durch Wärmezufuhr aus der Umgebung ein allmählicher Ausgleich erfolgt ist. Dann kehrt

die Reflexerregbarkeit langsam zurück, auch Kokain wird wieder wirksam. Hält jedoch die Kälte längere Zeit an, so erfolgt der Tod nach etwa 10 Minuten.

Eine andere Untersuchungsmethode, welche auch mit ganzen Tieren vorgenommen werden kann, ist die Betrachtung der Insekten in lose verschlossenen Reagenzgläsern, auf deren Boden etwas feuchte Watte liegt. Man taucht die Röhrchen mit den Versuchstieren nacheinander in ein Gefäß mit Wasser, dessen Temperatur durch Abkühlung allmählich vom Siedepunkt herabsinkt. Von 5 zu 5° wird ein Versuch mit einem frischen Tier gemacht.

Hier ist das Bild der Reaktion etwas anders. Schon bei 75° äußern die Heuschrecken lebhafte Erstickungskrämpfe, Zuckungen, wonach der Tod in 1 Minute eintritt. Bei 60° kommt Vibrieren hinzu, doch dauern die Bewegungen etwas länger. Wärme von 40° ruft eine deutliche Atemnot hervor, kräftiges Pumpen des Abdomens sowie Afterbewegungen, hingegen keinen Tod mehr. Nach Herausnahme der Tiere aus dem Gläschen gleicht sich der abnorme Atmungstypus schnell wieder aus. Temperaturen unter 40° erzeugen weniger Atemnot, dafür ein längere Zeit anhaltendes Vibrieren in Beugehaltung. Auch mit dieser Methode findet man bei 20—30° eine optimale Lebensenergie, während diese bei niederen Graden der Temperatur bedeutend nachläßt und schließlich bei 5—10° C in Kältestarre übergeht.

XXIV.

Aus dem Laboratorium des Bürgerhospitals in Stuttgart.
(Direktor: Dr. Fauser.)

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Suchten und Entziehungserscheinungen, insbesondere des Morphinismus.

Von

Dr. phil. et med. **Berta Ottenstein.**

(Eingegangen am 31. VIII. 1923.)

Das Problem der Gewöhnung an Morphium und der Entziehungserscheinungen ist schon seit vielen Jahren einem eingehenden Studium unterworfen worden. Die Versuche, durch experimentelle Studien über das Schicksal des Morphiums im tierischen Organismus Aufschluß zu erhalten, hatten bis jetzt kein endgültiges Resultat ergeben.

In der demnächst in der Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie erscheinenden Arbeit über »Chemisches und Physikalisch-Chemisches zum Problem der Suchten und Entziehungserscheinungen, insbesondere des Morphinismus und Kokainismus«, wurde von Fauser folgende Hypothese ausgesprochen und von mir durch Experimente zu stützen versucht: »Die Suchten und die ihnen im wesentlichen gleichwertigen Abstinenzerscheinungen beruhen darauf, daß bestimmte Körperzellen die betreffende Substanz in ihren Bestand (‚Dauerbestand‘) aufgenommen haben, so daß sie eine Dauerzufuhr dieser Substanz brauchen, um nicht dysionisch beeinflußt zu werden (‚Sucht‘), bzw. daß sie in ihrem — durch die Gewöhnung veränderten — Bestand alteriert werden, wenn ihre Zufuhr unterbleibt, bzw. merkbar vermindert wird (‚Entziehungserscheinungen‘).«

Wir haben in jener Arbeit zwar die Resultate meiner experimentellen Untersuchungen ihrem wesentlichen Inhalt nach veröffentlicht, haben aber davon Abstand genommen, die experimentellen Grundlagen durch Mitteilung der Versuchsprotokolle an derselben Stelle zu veröffentlichen. Ich möchte dies in folgendem nachholen:

Erst die neuerdings von Loofs (1) angegebene Methode, Morphium in kleinsten Mengen in den Ausscheidungen (Harn und Fäzes) qualitativ nachzuweisen, ermöglichte es mir, mit derselben Methode das Morphium schon in den kleinsten Mengen in den Organen aufzufinden, nachdem ich mich zuvor von der Brauchbarkeit der Methode durch Untersuchungen der Ausscheidungen überzeugt hatte.

Es wurden zusammen neun Versuchstieren, und zwar sechs Meerschweinchen und drei Kaninchen wochenlang (1—7 Wochen) Morphium einverleibt, die Tiere zu verschiedenen Zeiten getötet, alle Organe und zeitweise auch die Ausscheidungen auf Morphium untersucht.

Fall 1.

Einem 450 g schweren Meerschweinchen wurden innerhalb 3 Wochen zusammen 0,67 g Morphini hydrochlorici in aufsteigenden Dosen von 1—100 mg Tagesdosis einverleibt. Im Urin und in den Fäzes war dauernd auch noch in den letzten Tagen Morphium nachweisbar. Das Tier nahm bei etwas verminderter Freßlust 160 g, also mehr als ein Drittel, in diesen 3 Wochen an Gewicht ab. 12 Stunden nach der letzten Injektion wurde es getötet und Gehirn, Lungen, Herz, Leber, Nieren, Nebennieren, Magen, Mageninhalt, Milz sowie Blut auf Morphium geprüft. Die Organe, bzw. das Blut, wurden mit absolutem Alkohol verrieben, 1 ccm konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt, erhitzt (bis etwa 70°), abfiltriert, im alkohollöslichen Teil der Alkohol verjagt, mit destilliertem Wasser aufgenommen und nach der von Loofs für Urin angegebenen Methode weiter verarbeitet. Bei der Untersuchung des Gehirns wurde der wasserlösliche Teil desselben und der Rückstand gesondert behandelt. Bei diesem ersten Tierversuch trat merkwürdigerweise eine schwachpositive Morphiumreaktion des Herzmuskels auf, während alle anderen Organe und auch das Blut kein Morphium aufwiesen.

Es soll hier gleich vorweggenommen werden, daß wir diesen Befund nur noch in einem weiteren Fall feststellen konnten; siehe Fall 5.

Fall 2.

Bei einem 570 g schweren Meerschweinchen, dem die gleiche Gesamtdosis wie bei Fall 1 (0,6 g), aber innerhalb eines Tages, einverleibt worden war, war dagegen die Untersuchung der Organe des getöteten Tieres vollkommen negativ, während die Fäzes kurz vor der Tötung sehr starken Morphiumgehalt aufwiesen.

Fall 3.

Bei einem 600 g schweren Meerschweinchen, dem 0,14 g Morphium während 7 Tagen bei einer Tagesdosis von 0,02 g beigebracht wurde, war der Morphiumbefund im Gehirnrückstand schwach positiv, während alle anderen Organe, mit Einschluß des wasserlöslichen Teiles des Gehirns, auch die Muskulatur, die bei diesem und allen folgenden

Tieren verarbeitet wurde, kein Morphium enthielten. Das Gewicht des Tieres nahm innerhalb der ersten 4 Tage um 30 g ab, nahm dann wieder etwas zu und betrug kurz vor der Tötung 590 g.

Fall 4, 5 und 6.

Bei der Einverleibung der doppelten Menge Morphium (0,28 g) innerhalb 14 Tagen ergab sich bei einem anderen Tier (Fall 4) im wasserlöslichen Teil des Gehirns, wieder bei einem anderen (Fall 5) bei Einverleibung der dreifachen Menge (0,42 g) innerhalb 3 Wochen im wasserunlöslichen Teil des Gehirns deutliche Morphiumreaktion, fernerhin auch sicher, wenn auch nur spurenweise, im Herz und in andern quergestreiften Muskeln; dann bei einem Tier (Fall 6) mit einer Injektionsdosis von 0,53 g innerhalb 4 Wochen eine positive Reaktion im wasserlöslichen Teil des Gehirns, während die übrigen Organuntersuchungen negativ ausfielen. Das Gewicht der Tiere (4 und 5) nahm wieder in den ersten Tagen ab und erreichte in den letzten Tagen wieder den Ausgangswert; dagegen sank das Gewicht des Versuchstieres 6 nach 4 Wochen um 70 g, nachdem es nach 14 Tagen das ursprüngliche Gewicht erreicht hatte.

Wir gehen nun über zu den Versuchen an den Kaninchen. Hier wurden nur Gehirn (wasserlösliche und wasserunlösliche Fraktion), sowie Herz und Muskeln untersucht und zwar in Zeitabschnitten von 3,5 und 7 Wochen. Auch hier ergaben sich ähnliche Befunde. Die Untersuchungen der Organe erfolgte wie früher jeweils 12 Stunden nach der letzten Injektion.

Bei Kaninchen 1, dem innerhalb 3 Wochen 0,62 g Morphium einverleibt wurden und dessen Gewichte (etwa alle 8 Tage ermittelt) in dieser Zeit 2,6 kg, 2,4 kg und zuletzt wieder 2,5 kg betrugen, fiel die Morphiumreaktion im wasserlöslichen und wasserunlöslichen Teil des Gehirns schwach positiv aus. Ebenso wurde bei Kaninchen 2 — Gewichtskurve: 2,95 kg, 2,6 kg und 2,8 kg — bei einer Gesamtdosis Morphium von 1,29 g innerhalb 7 Wochen Morphium im wasserunlöslichen Teil des Gehirns gefunden.

Die wechselnden Ergebnisse des Morphiumnachweises, die bei unseren Versuchen zutage treten, sind bereits Wachtel (2) aufgefallen, der, allerdings von anderen Voraussetzungen ausgehend, zu ähnlichen unstimmigen Resultaten gekommen ist. Wachtel hatte nach intravenösen Injektionen von Morphium in großen Dosen bei Kaninchen, die er nach 5, 15 und 60 Minuten tötete, bald in diesem, bald in jenem Organ bei gleicher Injektionsdosis wechselnde Mengen von Morphium gefunden. Im Blut war kein Morphium nachweisbar; immerhin konnten, nach seiner Ansicht, bei der weniger fein reagierenden quantitativen Methode kleinste Mengen unerkannt bleiben. Er selbst konnte diese unstimmigen Resultate nicht recht erklären, vielleicht wirft aber —

ohne allerdings die zeitlichen Unterschiede des Auftretens von Morphium in den Organzellen zu erklären — die (oben erwähnte) Hypothese von Fauser auf diese anscheinende Regellosigkeit doch ein gewisses Licht, nämlich, wenn wir eine Verschiedenheit in der Affinität (im biologischen Sinn) des Morphiums zu verschiedenen Organen, bzw. Organzellen annehmen (»elektives Verhalten der Zellmembran«, »elektive Speicherung«). Auch Babel (3) meint, daß gewisse Hirnzellen eine größere spezifische Affinität zu Morphium zeigen wie andere, und daß eine direkte Anlagerung des Alkaloides an gewisse Elementarbestandteile stattfindet. Schübel (4) hat dieses Verhalten in mehr chemischem Sinn so formuliert, daß der chemische Fremdkörper Morphium direkt gewisse basische Bestandteile bestimmter Zellen des Zentralnervensystems substituiert. Es wäre dann also die Morphiumgewöhnung und -entziehung so zu deuten, daß bei der Morphiumdarreichung Morphium an die Stelle eines Zellbestandteiles tritt, und daß dann durch plötzliche Entziehung nach Fauser eine physikalisch-chemische Zustandsänderung bewirkt und dadurch die Funktionsstörung der Zelle, bzw. die Entziehungserscheinungen erklärt würden.

Literatur.

1. Loofs, Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 79, Hft. 4 u. 5. — 2. Wachtel, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 120. — 3. Babel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1905 Bd. 52. — 4. Schübel, Ebenda 1920, Bd. 88.

XXV.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
(Vorstand: Prof. Max Borst.)

Mikroskopische Untersuchungen an den innersekretorischen Organen vitaminarm (Vitamin »A«) ernährter Ratten.

Von
Ulrich Hintzelmann (München).

(Eingegangen am 11. IX. 1923.)

Die in den letzten Jahren im hiesigen Pathologischen Institut ausgeführten Fütterungsversuche, die eine Klärung in der Frage nach der physiologischen Bedeutung des Cholesterins, des Unverseifbaren und der Ergänzungsnährstoffe anstrebten, lassen es wünschenswert erscheinen, histologische Untersuchungen — namentlich der innersekretorischen Organe — an solchen Versuchstieren vorzunehmen.

Historisch bemerke ich, daß die ersten exakten mit dem Vitaminproblem im Zusammenhange stehenden Fütterungsversuche von Henriques und Hausen[1]) gemacht wurden. Von da aus zieht sich eine lange Reihe von Versuchen des verschiedensten Charakters, teils exakter, teils rein spekulativer Art bis in die neueste Zeit hin. Hierbei ist es verwunderlich, daß nur sehr wenige Angaben über anatomische und histologische Untersuchungen an vitaminfrei bzw. -arm ernährten Ratten vorliegen. Zu diesem Punkte soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag liefern.

Das mir zur mikroskopischen Untersuchung vorliegende Material stammt aus einer Versuchsreihe Roetzers (18). Die primäre Frage bei seinen Versuchen war, ob das Cholesterin und das Unverseifbare des Fettes lebenswichtige Stoffe darstellen.

1) Zitiert nach Funk (9).

Roetzer ging hierbei von den Beobachtungen Niemes (17) und Arons (1) aus, die beide in dem Unverseifbaren die wirksame Substanz vermuten und zwar im Sinne der Vitaminnomenklatur als Vitamin »A« = antirachitisches Vitamin.

Die Sektionsbefunde, die Roetzer bei den einzelnen Versuchstieren erhoben hat, werde ich bei meinen Protokollen, soweit sie für die vorliegenden Zwecke in Frage kommen, angeben. Bevor ich in die Besprechung meiner Untersuchungsergebnisse eintrete, sollen die Ergebnisse Roetzers in Form seiner Zusammenfassung hier Platz finden. Er schreibt:

»1. Ob der Cholesterinentzug oder das Fehlen des Unverseifbaren mit der Pathogenese der menschlichen Rachitis in Zusammenhang steht, ist ebenso unentschieden, wie der Zusammenhang des Vitamins »A« mit derselben.

2. In der Hefe ist der »A«-Faktor in ganz geringen Mengen enthalten.

3. Ranzig gewordene Vollmilch enthält das »A«-Vitamin nicht mehr.

4. Unaufgeklärt ist der vorzeitige Tod der mit Cholesterin und Unverseifbarem gefütterten Tiere.

5. Trotz des kalorischen Überschusses an Kohlenhydraten konnte keine Fettbildung konstatiert werden, im Gegenteil, es wurde ein absoluter Fettschwund beobachtet.«

Roetzer verwandte in seinen Versuchen als Futter einen Brei aus ranziger Vollmilch und Stärke (Abteilung A) bzw. aus Magermilch und Stärke (Abteilung C—E), dem verschiedene Zusätze beigegeben wurden. Diese Zusätze habe ich in meinen Protokollen bei jeder Gruppe angegeben. Als Kontrollen dienten Tiere der Gruppe B, die mit Magermilch und menschlichem Depotfett gefüttert waren. Sie lagen mir nicht zur Untersuchung vor.

Untersuchungsprotokolle.

Durch die angeführten Organe wurden Paraffinschnitte gelegt, die mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson oder mit der Turnbullblau-Methode behandelt wurden. Auf die Hypophysen und Pankreasdrüsen soll bei anderer Gelegenheit eingegangen werden; ebenso auf den Gehalt der Organe an Fetten, Cholesterin und anderen und der Nebennieren an Adrenalin. Zum Vergleich wurden gesunde Tiere aus anderen Zuchten herangezogen, die in gleicher Weise fixiert, eingebettet und gefärbt waren.

Ich lasse jetzt die Protokolle der einzelnen Tiere folgen.

Abteilung A. Vollmilch.

Die Tiere gingen unter den charakteristischen Erscheinungen des Vitaminmangels zugrunde, was wohl daher rührt, daß das Vollmilchpulver ranzig geworden war und dabei wohl den »A«-Faktor verloren hatte.

Das Tier Nr. 1 wurde tot und angefressen gefunden. Es gelangte nicht zur mikroskopischen Untersuchung.

Tier Nr. 2.

♂. Versuchsdauer: 28. IX.—16. XI. 1922. 40—43 g Gewicht.

Sektion: Keine Fettdepots; keine Gasfüllung im Darm, Blinddarm enthält Speisebrei. Bronchopneumonische Herde auf der Lunge.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Atrophie der Follikelepithelien und der Follikel selbst. Ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes. Kapilläre Hyperämie.

Thymus: Der Thymus ist nicht mehr nachweisbar. Am regionären Lymphknoten: Starke Atrophie von Rinde und Mark, die bis zur Verwaschung der Grenze zwischen beiden geführt hat. Sehr starke Hämosiderose, in großen runden Retikulumzellen lokalisiert. Nur noch wenige Lymphocyten vorhanden.

Lipoiddrüse am Thymus: Deutlicher drüsiger Bau. Gute Granulierung der Zellen. Ohne besondere Blutfülle.

Nebennieren: In der Rinde wenige vakuolisierte, fetthaltige Zellen. Markatrophie.

Hoden: Kanälchenatrophie, keine Samenbildung. Das interstirielle Gewebe erscheint aufgelockert. Zwischengewebe nicht vermehrt.

Milz: Verkleinerung des Organes. Hämosiderose. Rundzellengehalt in der Pulpa vielleicht etwas vermindert. Geringe Auflockerung der Follikelzentren.

Tier Nr. 3.

♀. Versuchsdauer: 24. X.—28. XI. 1922. 45—67 g Gewicht.

Sektion: Fettdepots, besonders Mesenterialfett vorhanden. Im Darm wenig Gas. Die linke Lunge zeigt zahlreiche bronchopneumonische Herde, rechts Pneumonie des Oberlappens.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Sehr starke Atrophie des Drüsenepithels, teilweise bis zum völligen Schwund führend. Verkleinerung der Follikel in der Mehrzahl; teilweise auch Hypertrophie (kompensatorisch). Bindegewebsödem.

Thymus: Bis auf einen kleinen hochgradig destruierten Rest geschwunden. Am regionären Lymphknoten starke Rinden- und Markatrophie. Kein Hämosiderin in den teilweise vergrößerten und fetthaltigen Retikulumzellen.

Lipoiddrüse am Thymus: Hyperämie der größeren Gefäße und der Kapillaren. Einige Zellen fetthaltig.

Nebennieren: Mark atrophisch. In manchen Rindenzellen in feinsten Tröpfchen. Fett enthalten.

Ovar: Eier in allen Stadien, ± degeneriert. Zwischenzellen deutlicher als normal.

Milz: Verkleinerung. Abnahme der Pulpazellen. Geringe Auflockerung der Follikelzentren. Sehr geringer Hämosideringehalt.

Abteilung C. Magermilch.

Es gelangten alle Tiere Roetzers aus dieser Gruppe zur Untersuchung.

Tier Nr. 1.

♀. Versuchsdauer: 28. IX.—21. XI. 1922. 62—47 g Gewicht.

Sektion: Vollständige Abmagerung. Gasbildung im Darm, Blinddarm stark gefüllt und vergrößert. Bronchopneumonische Herde an den Lungen.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Starke Atrophie des Follikelepithels. Teils Verkleinerung der Follikel, teils kompensatorische Hypertrophie. Kapillarfüllung nicht besonders auffallend. Etwas Bindegewebsödem.

Thymus: Erhebliche Rindenatrophie, unvollständige Markatrophie. Starke Abnahme der Rindenzellen. Deutliches Hervortreten des Retikulums, namentlich in dem äußeren Randgebiet der Rinde. Hyperämie. Geringe Hämosiderose. Hassallsche Körperchen sind vorhanden.

Lipoiddrüse am Thymus: Starke Gefäßfüllung. Wenige große Vakuolen in den Drüsenzellen vorhanden.

Nebennieren: Atrophie des Markes. Blutfülle in allen Gefäßen. Wenig Lipoid in der Rinde.

Ovar: Zwischengewebe deutlich. Eier größtenteils degeneriert.

Milz: Abnahme der Pulpazellen. Auflockerung der Follikelzentren. Starke Hämosiderose in großen runden Retikulumzellen. Im ganzen Verkleinerung des Organs.

Tier Nr. 2.

♀. Versuchsdauer: 28. IX.—23. X. 1922. 35—32 g Gewicht.

Sektion: Wie beim vorhergehenden Tiere.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Atrophie und kompensatorische Hypertrophie sind nicht so hochgradig wie beim Tier Nr. 1 dieser Gruppe.

Thymus: Verkleinerung des Organs. Atrophie der Rinde stärker als die des Markes. Verminderung der Rindenzellen. Starke Gefäßfüllung. Persistenz weniger Hassallscher Körperchen. Fettspeicherung in einigen Retikulumzellen.

Lipoiddrüse am Thymus: Wie bei Tier Nr. 1 dieser Gruppe.

Nebennieren: Starke Atrophie des Markes. Spärlich Lipoide in der Rinde vorhanden.

Ovar: Zwischenzellen etwas vermehrt. Die meisten Eier sind zerfallen. In manche Follikel sind Leukocyten eingewandert.

Milz gelangte nicht zur Untersuchung.

Tier Nr. 3.

♀. Versuchsdauer: 24. X.—25. XI. 1922. 55—46 g Gewicht.

Sektion: Fettdepots noch nicht aufgebraucht. Gasbildung im Darme. Lungen mit ausgedehnten bronchopneumonischen Herden.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Bedeutende Reduktion der Follikelzahl, besonders im Innern der Drüse. Atrophie des Follikelepithels. Kompensatorische Hypertrophie einiger Follikel.

Thymus: Deutliche Gliederung in Rinde und Mark. In der Rinde stärkere Abnahme der Leukocytenzahl als im Mark, so daß ein dem normalen Bild umgekehrtes entstanden ist. Stellenweise ist die äußerste Rindenzone fast lymphocytenfrei. Starke Gefäßfüllung.

Lipoiddrüse beim Thymus: Alle Kapillaren sind strotzend gefüllt. Keine Lipoide in den Drüsenzellen.

Nebennieren: Atrophie des Markes. In der Rinde ist kein Fett vorhanden.

Ovar: Ein großer hämorrhagischer Körper vorhanden. Die meisten Eier sind zerfallen. Zwischenzellen vermehrt.

Abteilung D. Cholesterinzusatz.

Das Tier Nr. 1 starb an Darmverschluß, durch Papier hervorgerufen. Es gelangte nicht zur Untersuchung.

Tier Nr. 2.

♂. Versuchsdauer: 7. X.—13. XI. 1922. 74—65 g Gewicht.

Sektion: Allgemeiner Fettschwund. Gasbildung in Magen und Darm. Lunge ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Atrophie und Schwund von Epithel und Follikeln.

Teilweise kompensatorische Hypertrophie.

Thymus: Verkleinerung des Organs. Atrophie unter dem gleichen Bilde wie bei den vorhergehenden Tieren.

Lipoiddrüse am Thymus: Hyperämie. Wenig Fett.

Nebennieren: Markatrophie. In der Rinde sind etwas mehr vakuolisierte Zellen anzutreffen als bei Gruppe A und C.

Hoden: Keine Spermien. Die Spermatocyten und Vorstadien sind erhalten. Zwischenzellen nicht übermäßig vermehrt.

Milz: Schwund der Pulpazellen. Aufhellung der Follikelzentren. Hämosiderose. Verkleinerung des Organs.

Tier Nr. 3.

♂. Versuchsdauer: 28. IX.—23. X. 1922. 35—34 g Gewicht.

Sektion: Wie bei Tier Nr. 2 dieser Gruppe.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Atrophie der Drüsenepithelien und Follikel. Kompensatorische Hypertrophie, die an einer Stelle zur Bildung einer Zyste geführt hat.

Thymus: Das ganze Organ ist verkleinert. Die Rinde enthält weniger Lymphocyten als das Mark. Starke Gefäßfüllung.

Lipoiddrüse am Thymus: Hyperämie. Enthält wenig Fett.

Nebennieren: Markatrophie mit Degeneration der Zellen. In der Rinde wenig fetthaltige Zellen.

Hoden: Keine Spermien. Die Spermatocyten und ihre Bildungsstadien sind erhalten. Zwischengewebe nicht vermehrt.

Milz: Verkleinert. Zellenschwund in der Pulpa. Zellenschwund in den Follikelzentren. Hämosiderose in und um die Follikel.

Abteilung E. Unverseifbares.

Das Tier Nr. 2 dieser Gruppe war für histologische Zwecke unzureichend konserviert worden.

Tier Nr. 1.

♂. Versuchsdauer: 28. IX.—16. XI. 1922. 64—57 g Gewicht.

Sektion: Fettschwund. Keine Gasbildung im Darm, Coecum stark erweitert und mit Speisebrei gefüllt. Multiple Leberabszesse, Lunge ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Atrophie der Follikel, besonders im Zentrum der Drüse. Schwund des Drüsenepithels. Kompensatorische Hypertrophie einiger Follikel.

Thymus: Unscharfe Trennung von Rinde und Mark. Rinde zellärmer. Hassallsche Körperchen vorhanden. Das Retikulum enthält Hämosiderin; ebenso die danebenliegende Lymphdrüse. Auch hier Lymphocytenschwund.

Lipoiddrüse am Thymus: Ohne Besonderheiten.

Nebennieren: Markatrophie. Sehr wenig Fett in der Rinde.

Hoden: Keine Spermien. Spermatocyten und deren Vorstadien erhalten. Zwischenzellen nicht vermehrt.

Milz: Verkleinerung. Atrophie von Pulpa und Follikeln. Viel Hämosiderin im Retikulum.

Abteilung F. Hefezusatz.

Tier Nr. 1.

♂. Versuchsdauer: 28. IX.—15. XI. 1922. 49—42 g Gewicht.

Sektion: Fettschwund. Starke Gasbildung im Darm. Der aufgeblähte Blinddarm füllt beinahe die ganze Bauchhöhle aus. Lungen ohne Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Starke Atrophie des Follikelepithels. Im Zentrum der Drüse macht sich ein Follikelschwund bemerkbar. Teilweise kompensatorische Hypertrophie einiger Follikel. Hyperämie.

Thymus: Grenze zwischen Rinde und Mark verwaschen. Es besteht fast vollständige Alymphocytose der Rinde. Beim neben dem Thymus

liegenden Lymphknoten macht sich ein mosaikartiges Auftreten glasiger Retikulumzellen bemerkbar. Sie enthalten viel Hämosiderin. Die Lymphocyten sind an Zahl vermindert.

Lipoiddrüse am Thymus: Starke Hyperämie. Ohne Fett.

Nebennieren: Mark etwas atrophisch. Wenig Fett in der Rinde.

Hoden: Keine Spermien. Spermatocyten und deren Vorstufen erhalten. Zwischenzellen nicht vermehrt.

Milz: Deutlich verkleinert. Pulpaatrophie. Abnahme der Follikelzahl und Aufhellung in deren Zentren. Hämosiderose.

Tier Nr. 2.

♀. Versuchsdauer: 28. IX.—17. XI. 1922. 33—34 g Gewicht.

Sektion: Wie beim Tier Nr. 1 dieser Gruppe; jedoch war der Darm nicht so stark gefüllt.

Mikroskopischer Befund:

Schilddrüse: Wie bei Tier Nr. 1 dieser Gruppe.

Thymus: Wie bei Tier Nr. 1 dieser Gruppe.

Lipoiddrüse am Thymus: Wie beim Tier Nr. 1 dieser Gruppe.

Nebennieren: Mark atrophisch und seine Zellen destruiert. In der Rinde wenig vakuolisierte Zellen vorhanden. Hyperämie.

Ovar: Hochgradiger Zerfall der Eizellen. Die Zwischenzellen treten nicht sehr stark hervor.

Milz: Verkleinert. Fast vollständiger Follikelschwund. Pulpaatrophie. Starke Hämosiderose.

Die Befunde sind im allgemeinen gleichartig. Bisweilen ist die Atrophie bei einem Tier hochgradiger als bei den anderen der gleichen Gruppe. Ebenso unterliegt die Hyperämie der Lipoiddrüse am Thymus gewissen Schwankungen, die jedoch nicht nach bestimmten Gesichtspunkten zu deuten sind.

Die von Borst[1]) histologisch untersuchten Versuchstiere Niemes zeigten ähnliche Verhältnisse. Auch hier war besonders die Degeneration der samenbildenden Zellen und Eier, die Hämosiderose und der Parenchymschwund in Milz und Lymphdrüsen und scholliger Zerfall (Wachsdegeneration) und Verkalkung der Muskelfasern auffällig.

Es erscheint mir zweckmäßig, in die theoretische Auswertung der Untersuchungsbefunde mit einer Betrachtung der in den Versuchen Roetzers verwandten Nahrung einzutreten.

Die als Kalorienspender verfütterte Stärke ist von den chemischen Fabriken in vitaminfreier Form zu beziehen. Sie fällt also für unsere

1) Vortrag im Ärztl. Verein München am 30. Mai 1923. Selbstbericht in der Münch. med. Wochenschr. 1923, Bd. 70, S. 860.

Betrachtung fort. Anders verhält es sich mit der verwandten Vollmilch. Roetzer fand sie auf Grund seiner Versuche als unzureichend, während sie doch sonst, als physiologisches Nahrungsmittel betrachtet, alle lebensnotwendigen Stoffe enthält und das gleiche, jedoch frische Präparat sich bei Niemes (a. a. O.) als vollwertig erwies[1]). Diese Anschauung Roetzers kann ich insofern bestätigen, als auch die Vollmilchtiere Schädigungen der innersekretorischen Organe im Sinne einer Atrophie aufwiesen. Magermilch in Pulverform in getrocknetem Zustande enthält nach Coutts (4), Hess und Unger (12) und Winfield (23) Vitamin »A« und »C« in geringer Menge, aber kein Vitamin »B«. Funk (9) spricht jedoch S. 91 von einem »B«-Vitamingehalt der Milch, was ja auch den allgemeinen Voraussetzungen an dieses Nahrungsmittel entspricht. An anderer Stelle (a. a. O., S. 225) gibt er an, »daß wir über den Nährwert der Milch noch nicht vollständig unterrichtet sind, und daß dieses Nahrungsmittel wahrscheinlich noch manche Rätsel für uns birgt«. Um so mehr wird es verständlich sein, wenn auch auf Grund meiner mikroskopischen Untersuchungen noch einige Fragen in den Versuchen Roetzers ungeklärt bleiben.

Was den nächsten in den Versuchen verwandten Stoff, das Cholesterin anbelangt, so hat bereits Stepp (20) angegeben, daß Cholesterin und einige andere fettähnliche Stoffe extrahierte Nahrung nicht vollwertig machen können. Dies mag seine Ursache darin haben, daß das Cholesterin auch in den Versuchen Roetzers nicht resorbiert worden ist; kann es nach Tannhauser (21) doch nur in einer Lösung von Fetten resorbiert werden! Etwas Ähnliches ist in bezug auf das Unverseifbare zu erwarten. Nach Zucker und Mitarbeitern (25) wirkt es erst, wenn es in 90 Teilen Baumwollsamenöl gelöst ist. Vielleicht ist auch die Toleranz für diese beiden Stoffe herabgesetzt bei den vorliegenden Fütterungsversuchen. Es wird uns also nicht weiter wundernehmen, wenn die mit Cholesterin und Unverseifbarem gefütterten Tiere Ausfallserscheinungen zeigen, die analog den vitaminarm ernährten imponieren. Der Gehalt an Vitamin »B« und »A« in der Hefe ist wohl allgemein angenommen, so daß wir hier auf ein weiteres Eingehen in die Frage an Hand der Literatur verzichten können. Die Versuche Roetzers kann man zusammenfassend etwa dahin beurteilen, daß die Tiere neben einer fettarmen auch eine vitaminarme Nahrung erhielten, oder mit anderen Worten, daß die in der Nahrung (der Milch) enthaltenen Vitaminmengen für die normalen Stoffwechsel- und Lebensvorgänge nicht ausreichten, vor allem ein Mangel an Vitamin »A« bestanden hat.

1) Literatur über das Ranzigwerden findet sich bei Niemes (a. a. O.).

Treten wir nunmehr in die genaue Analyse der mikroskopischen Befunde ein!

Wie aus den Protokollen hervorgeht, weisen die von mir untersuchten innersekretorischen Organe eine teilweise oder hochgradige Atrophie auf, die ich aber wegen des geringen Materials nicht in bestimmte Beziehungen zur Nahrung setzen kann.

Wenn man die einzelnen Organe einer Betrachtung unterzieht, so gewinnt man den Eindruck einer korrelativen Beeinflussung der einzelnen Drüsen. Hierüber jedoch auf Grund des vorliegenden Materials näheres anzugeben, hieße in diesem Falle reine Spekulation treiben! Eine ganze Reihe auftauchender Fragen müssen späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die sich dann auch auf die Stoffwechselphysiologie und die Nachkommen erstrecken sollen. —

Die Ratten besitzen zweierlei Arten von Fett: einmal das gewöhnliche Körperfett und zweitens einen eigenartigen Fettkörper, der nach Cramer (5, 6) aus mit Fettkügelchen angefüllten epithelähnlichen Zellen besteht. In rötlichen Massen auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern liegend und zwischen die Muskeln dringend; im Thorax entlang der Brustaorta ziehend und im Abdomen die Nierengefäße, Nieren, Nebennieren und beim Weibchen auch die Ovarien einschließend, stellen sich diese Fettmassen als einheitliches System dar, das scheinbar auch anatomische Beziehungen zur Thymus gewinnen kann, wie ich an einem Präparate fand. Dieser Fettkörper, mit den verschiedensten Namen belegt, wird von Cramer (5) als »lipoide Drüse« oder »Cholesterindrüse« bezeichnet. Er scheint funktionell mit dem Thyreoid- und Adrenalsystem in Verbindung zu stehen, in dem Sinne, daß zwischen diesen Lipoiden und denen der Nebennierenrinde, wahrscheinlich auch des Markes, Korrelationen bestehen. An anderer Stelle schildert Cramer (6) den histologischen Bau der Lipoiddrüse genauer und gibt an, daß ihr Gewebe bei Hungerzuständen langsamer als das gewöhnliche Fett schwinde. Bei Mangel an Vitamin »B« findet er die Drüse bei Mäusen frei von Fett und Lipoiden. Sie ist dann häufig stark hyperämisch und von purpurroter Farbe. Gleichzeitig wird die Nebennierenrinde lipoidfrei bis auf die äußersten Schichten der Zona glomerulosa gefunden. Cramer spricht die Vermutung aus, daß Nebennierenrinde und Lipoiddrüse vielleicht Vitaminspeicherorgane darstellen möchten. Auch in meinen Fällen konnte ich in typischer Weise das Fehlen der Lipoide, die Rotfärbung und die Hyperämie feststellen, ohne jedoch auch hier irgendeine Beziehung zu bestimmten Nahrungsstoffen angeben zu können. An diese Befunde reiht sich eine Beobachtung Leupolds (14) an, der fand, daß die

Nebennierenrinde ein Organ ist, »welches den geregelten Ablauf der Spermiogenese ermöglicht, indem sie einen Schutz ausübt, der die Samenzellen vor Schädigung durch solche Substanzen, welche mit den Cholesterinen eine Bindung eingehen können und giftig auf die Samenepithelien wirken, bewahrt. Treten solche Stoffe in so großen Mengen auf, daß es zu einer Verarmung der Nebennierenrinde an Cholesterinestern kommt, so können sie eine Degeneration der Samenzellen herbeiführen«. In ähnlicher Weise scheint mir der Untergang der Samenelemente in meinen Fällen nicht nur durch den direkten Einfluß des Vitaminmangels, sondern in gleichem Maße auch durch Schwund der Lipoide aus den Nebennieren bedingt zu sein. Es erhebt sich hierbei die noch ungelöste Frage, welche von beiden Möglichkeiten die primäre ist. Bei dieser Gelegenheit soll auf eine Arbeit Meyersteins (16) verwiesen werden, der an »B«-arm ernährten Ratten eine Hodenatrophie fand, die etwa dem von Goette (10) als Stadium III bezeichneten entsprach. Ich konnte eine hierfür charakteristische Vermehrung des Zwischengewebes nicht in dem Ausmaße feststellen. Bezüglich der Ovarien habe ich den Eindruck gewonnen, daß bei diesen Organen die spezifischen Elemente, also die Eizellen, in gleich hohem Maße geschädigt sind wie die Spermien und deren Bildungsstadien. Das interstitielle Gewebe der Ovarien scheint etwas vermehrt. Die übrigen innersekretorischen Organe können zusammenfassend besprochen werden. Sie zeigen alle eine mehr oder weniger weitgehende Atrophie und Schwund ihrer spezifischen Elemente. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren, z. B. van Driel (7), Drummond (8)[1], Bierry, Portier und Randoin-Fandard (3). Nur in einem Punkte bin ich zu anderen Ergebnissen gekommen als die eben genannten Autoren. Diese fanden die Nebennieren unter dem Einflusse der Avitaminosen vergrößert und geben eine Hypertrophie des Rindengewebes an (Kellaway (13)). Meine Befunde fasse ich bezüglich dieses Punktes dahin zusammen, daß — soweit sich das mit der von mir angewandten Methode feststellen läßt — in keinem Falle eine Hypertrophie der Nebennierenrinde bemerkbar war. Dieser Unterschied in den Befunden mag vielleicht in dem anderen Tiermaterial der zitierten Autoren oder in dem Mangel anderer Vitamine (»B«) als in meinem Falle begründet sein. Letztere Argumentation stimmt jedoch für die Angaben Drummonds (a. a. O.) nicht zu. Auch diese Frage muß erst durch zukünftige Versuche geklärt werden, die den Fett-, Lipoid- und Zuckerstoffwechsel verschiedener Tierarten vergleichend zu berücksichtigen haben. Übri-

1) Zitiert nach Berg (2).

gens soll angegeben werden, daß auch für den Organismus der Haussäugetiere Störungen der innersekretorischen Organe nachgewiesen wurden. So bemerkt z. B. Sehrt (19), daß die chemische Industrie auf die schlechte Ausbeute an pharmazeutischen Präparaten aus der Hammelschilddrüse und Nebenniere aufmerksam gemacht habe. Er kommt zu dem Schlusse, daß durch die abnormen Fütterungsverhältnisse die Nebennieren und Schilddrüsen erheblich geschädigt würden, was er auch für den Menschen aus einer Herabsetzung des Blutdruckes im Jahre 1921 folgerte. Auch von tierärztlicher Seite ist mir mitgeteilt worden, daß auch jetzt noch, namentlich aber in der Zeit der größten Hungerperiode, eine große Zahl von Insuffizienzkrankheiten zur Beobachtung gelangten. Diese Befunde sind jedoch noch nicht in die Literatur übergegangen. In diesem Zusammenhange ist einer Arbeit von Heß und Takahashi (11) zu gedenken, die die Angaben machen, daß von Avitaminosetieren stammende Organpräparate (z. B. Muskel, Leber) die Versuchstiere »nicht in dem Maße vor der Konsequenz der einseitigen Nahrung zu schützen« vermögen, wie dies durch Präparate von gesunden Tieren der Fall ist. Sie haben hiermit ein stoffliches Defizit im Gewebe von Avitaminosetieren nachgewiesen. Hieran soll ein Gedanke von Tschirch (22) angeschlossen werden, der die Hypothese aussprach, die Vitamine seien Enzyme (Kyklokleiasen) der Pflanzen, die in den tierischen Organismus gelangt, diesen erst zum Ringschluß bei dem Aufbau der kernbildenden Nukleinsäuren befähigten. Da nun — soweit unsere Kenntnisse reichen — in den Hormonen zyklische Verbindungen vorliegen, könnte man auch an eine Beeinflussung der inneren Sekrete durch die Vitamine denken, etwa in dem Sinne, daß diese erst die Synthese jener Körper ermöglichen. Es würde dies mit einer Angabe Lichtwitz's (15) übereinstimmen, der, von ähnlichen physiologischen Überlegungen ausgehend, den Namen »Nahrungshormone« für die Vitamine für besonders treffend hält. Zu diesen Anschauungen möchte ich bemerken, daß es mir möglich erscheint, daß meine Tiere infolge des Vitaminmangels an einer allgemeinen Insuffizienz des pluriglandulären Systems zugrunde gegangen sind, und daß die beobachteten Lungenaffektionen nur als akzidentelle Erkrankungen, herbeigeführt durch eine allgemeine Körperschwächung, aufzufassen sind. Den morphologischen Ausdruck für die mutmaßliche funktionelle Schädigung der Drüsen sehe ich in der beschriebenen Atrophie. Ich könnte mir schon vorstellen, daß der Funktionsausfall aller endokriner Drüsen eine äußerst deletäre Wirkung hat, da sie doch die Koordination so vieler Funktionen regeln.

Eine weitere Frage, die ich hier, allerdings ohne auf die Literatur einzugehen, aufwerfen möchte, ist die nach der Beeinflussung der Konstitution durch den Vitaminmangel. Veranlaßt werde ich hierzu durch die histologischen Veränderungen, die an der Milz, Thymus, den Lymphknoten und übrigen Organen anzutreffen sind. Es liegt für mich durchaus im Bereiche des Möglichen und zu Erwartenden, wenn das Blutbild unter dem Einflusse der Avitaminosen tiefgreifende Veränderungen erleidet, und wenn diese Veränderungen durch die synchronen Veränderungen der Blutdrüsen fixiert würden.

Zum Schluß muß ich noch auf eine erst vor kurzem erschienene Arbeit von Woenckhaus (24) eingehen, der bei seinen jungen Ratten ein Persistieren der metanephrogenen Zone unter der Nierenkapsel bei vitaminfreier Ernährung fand. Dies kann ich für meine Tiere nicht bestätigen. Als weiteres pathologisches Zeichen gibt er Keratomalazie an. Die endokrinen Organe waren in seinen Fällen nicht atrophisch. Dies ist vielleicht auf den nachträglichen Zusatz von Vitaminen, der in vielen Fällen gemacht wurde, zu beziehen. Es könnten dadurch evtl. die pathologischen Veränderungen der endokrinen Organe wieder rückgängig gemacht werden, während die einmal erfolgte Entwicklungshemmung in der Niere nicht so schnell kompensiert würde. Ich muß jedoch zugeben, daß diese Erklärung nicht besonders befriedigend ist. Dies würde m. E. erst durch darauf zielende Experimente möglich sein.

Auf die Beziehungen der experimentellen Forschung zu den menschlichen Insuffizienzkrankheiten einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

1. In allen Versuchsgruppen wurde eine mehr oder weniger starke Atrophie der endokrinen Drüsen gefunden.

2. Eine Beziehung der pathologischen Veränderungen zu der verfütterten Nahrung im einzelnen kann wegen Materialmangels nicht angegeben werden.

3. Eine Hypertrophie der Nebennieren, wie dies namentlich von amerikanischen Autoren angegeben wird, konnte in keinem Falle festgestellt werden.

4. Eine Entwicklungshemmung der Nieren im Sinne Woenckhaus wurde nicht gefunden.

5. Es liegt für mich die Vermutung nahe, daß die Tiere an einer allgemeinen Insuffizienz des pluriglandulären Systems zugrunde gingen und die anderen Erkrankungen akzidentelle sind.

6. Es wird auf die Beziehungen zur Stoffwechselphysiologie und Konstitutionspathologie hingewiesen.

Herrn Geheimrat Borst bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Professor Wacker für die Überlassung des Tiermaterials und Herrn Dr. Fahrig für die Beihilfe bei der Durchsicht der Präparate sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Aron und Gralka, Die akzessorischen Nährstoffaktoren I. Zum Sondernährwert verschiedener Nahrungsfette. In Biochem. Ztschr. 1921, Bd. 115, S. 188 bis 203. — 2. Berg, Ragnar, Die Vitamine, Leipzig 1922. — 3. Bierry, H., P. Portier et L. Randoin-Fandard, Sur le mécanisme des lésions et des troubles physiologiques présentés par les animaux atteints d'avitaminose. In Compt. rend. Soc. Biol. 1920, Bd. 83, S. 845—847. Referat: Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 4, S. 232. — 4. Coutts, F. J. H., Upon an inquiry as to the dried milks with special reference to their use in infant feeding. In Loc. Gov. Board Food. Rep., London 1918, Bd. 24, S. 1. Zitiert nach Funk (9). — 5. Cramer, W., On glandular adipose tissue, and its relation to other endocrine organs and to the vitamine problem. In Brit. journ. of exp. Pathol. 1920, Bd. 1, S. 184—196. Referat: Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 5, S. 78. — 6. Derselbe, Vitamins and lipoid metabolism. In Journal of phys. 1920, Bd. 54, S. 2—4. Referat: Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 4, S. 501. — 7. van Driel, M., Vitamin und innere Sekretion. In Nederlands Tijdschr. v. geneesk. 1920, Bd. 64, S. 1350—1361. Referat: Ber. üb. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 1, S. 526. — 8. Drummond, J. C., Note on the rôle of the antiscorbutic factor in nutrition. In Biochem. Journ. 1919, Bd. 13, S. 95. Zitiert nach Berg (2). — 9. Funk, Casimir, Die Vitamine, München und Wiesbaden 1922. — 10. Goette, K., Beitrag zur Atrophie des menschlichen Hodens. In Veröffentl. a. d. Kriegs- u. Konstitutionspathologie 1921, Bd. 2, Heft 5. — Heß, W., R. und N. Takahashi, Nachweis eines stofflichen Defizites im Gewebe an Avitaminose erkrankter Tiere. In Biochem. Ztschr. 1921, Bd. 122, S. 193—203. — 12. Heß and Unger, The scurvy of guinea pigs. III. The effect of age, heat, and reaction on antiscorbutic foods. In Journ. Biol. Chem. 1912, Bd. 38, S. 273. Zitiert nach Funk (9). — 13. Kellaway, C. H., The effect of certain dietary deficiences on the suprarenal glands. In Proc. of the roy. Soc. Ser. B 1921, Bd. 92, S. 6—27. Referat: Ber. üb. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 7, S. 446. — 14. Leupold, Ernst, Cholesterinstoffwechsel und Spermiogenese. In Zieglers Beiträge 1921, Bd. 69, S. 304—341. — 15. Lichtwitz, L., Ernährung. In Lehrbuch der patholog. Physiologie. Herausgegeb. von Lüdge und Schlayer, Leipzig 1922. — 16. Meyerstein, Albert, Anatomische Untersuchungen zur Frage der akzessorischen Nährstoffe. In Virchows Archiv 1922, Bd. 239, S. 350 bis 361. — 17. Niemes, Philipp[1]), Untersuchungen über den Einfluß fett- und cholesterinarmer Nahrung auf den wachsenden Organismus. Inaug. Diss. München

1) Siehe auch Niems, Ph. und L. Wacker, Ein Beitrag zur Kenntnis der Ergänzungsnährstoffe. (Über den Einfluß fett- und cholesterinarmer Nahrung auf den wachsenden Organismus.) In Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1922, Bd. 93, S. 241—268.

1921. — 18. Roetzer, Josef, Beiträge zur Kenntnis der fettlöslichen Ergänzungsnährstoffe. Inaug. Diss. München 1922. — 19. Sehrt, Blockade und innere Sekretion. In Münchner med. Wochenschr. 1921, Bd. 68, S. 264—270. — 20. Stepp, W., Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. In Ztschr. f. Biol. 1913, Bd. 62, S. 405. — 21. Tannhauser, S. J., Über den Cholesterinstoffwechsel. In Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 141, S. 290 bis 311. — 22. Tschirch, A., Was sind die Vitamine? In Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Bd. 50, S. 21/22. — 23. Winfield, G., Some investigations bearing on the nutritive value of dried milk. In Loc. Gov. Board. Rep. 1918, Bd. 24, S. 139. Zitiert nach Funk (9). — 24. Woenckhaus, Ernst, Wachstums- und Entwicklungshemmung bei vitaminfrei ernährten jungen Ratten. In Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, S. 288—309. — 25. Zucker und Mitarbeiter, Mehrere Arbeiten. Referate im Chem. Zentralbl. 1922, Bd. 3 und 4, S. 571 und 1138.

XXVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitoxingaben bei intravenöser Injektion.

Von

Dr. **W. Schemensky,**

leitender Arzt der inneren Abteilung am städtischen Krankenhaus Küstrin.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 10. XI. 1923.)

Daß den Digitaliskörpern durchweg Gefäßwirkungen zukommen, darf als erwiesen gelten. Die Beteiligung der Gefäße war seit längerer Zeit auf Grund von Durchleitungsversuchen an überlebenden Organen wahrscheinlich[1]), und ist durch die plethysmographische Analyse der Digitaliswirkung am lebenden Hunde sichergestellt[2]). Da aber künstlich durchblutete Organe immer unter abnormen Bedingungen stehen und bei den Versuchen am Kreislauf des unversehrten Tieres früher meist toxische Dosen verwendet wurden, um einen sicheren Ausschlag ihrer Wirkung zu erhalten, so blieb es fraglich, ob der Angriffspunkt in den Gefäßwänden von ähnlicher Empfindlichkeit sei als die Angriffspunkte der Digitalissubstanzen am Herzen, ob also die Gefäßwirkung auch schon bei der therapeutischen Anwendung eine Rolle spiele. Die in diesem Sinne formulierte Frage[3]) konnte zunächst durch den Vergleich von Herz und Gefäßen unter möglichst gleichgehaltenen Bedingungen des Überlebens entschieden werden.

Am Frosch tritt die Verengerung der überlebenden Gefäße nach Digitoxin und Digitalin schon nach geringeren Konzentrationen ein als

1) Vgl. insbesondere Kobert, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22.

2) Gottlieb und Magnus, Ebenda 1901, Bd. 47.

3) Gottlieb, Therapeutische Monatshefte 1912, S. 479.

die Wirkung auf das überlebende Herz[1]), während nach Strophanthin die Herzwirkung überwiegt[2]). In besonders eingehenden Untersuchungen haben neuerdings F. P. Pick und Wagner[3]) die Grenzschwellenwerte für zahlreiche Digitalispräparate am Herzen und an den Extremitätengefäßen des Frosches verglichen und ein Vorwiegen der Gefäßwirkung nach Cymarin und Digitoxin, etwa die gleiche Empfindlichkeit von Gefäßen und Herz gegen Digipurat und ein Vorwiegen der Herzwirkung bei Strophanthin und den vorwiegend Gitalin enthaltenen Digitalispräparaten gefunden.

An überlebenden Organen von Warmblütern haben Kasztan[4]) und Fahrenkamp[5]) das Verhalten der verschiedenen Gefäßgebiete gegen Strophanthin und Digitoxin verglichen und dabei festgestellt, daß insbesondere die Darmgefäße stark mit Verengerung reagieren, während die Nierengefäße eher eine Neigung zur Erweiterung zeigen, in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Loewi und Jonescu[6]) am unversehrten Tier. Das Strophanthin schien auch am Warmblüter geringere Gefäßwirkungen zu zeigen als andere Mittel der Gruppe.

Danach bestehen schon an isolierten Organen quantitative Verschiedenheiten der einzelnen Präparate in bezug auf die Gefäßwirkung sowie wesentliche Unterschiede in dem Verhalten der einzelnen Gefäßprovinzen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen wird eher möglich sein, wenn man die Empfindlichkeit von Herz und Gefäßen im Versuche an lebenden höheren Versuchstieren vergleicht. Will man dabei den Verhältnissen bei der therapeutischen Anwendung nahekommen, so müssen Gaben verwendet werden, die von den toxischen noch weit genug entfernt sind, also gleichsam als therapeutische Dosen zu betrachten sind; ihre Einwirkung auf Blutdruck und Herz und das Verhalten der wichtigsten Gefäßgebiete muß dabei gleichzeitig registriert werden. Durch derartige Versuche hat Joseph[7]) im hiesigen Institute die Frage für Strophanthin und Digipurat zu einem gewissen Abschluß gebracht. An Kaninchen und Katzen wurde die Wirkung auf die Nierengefäße und Darmgefäße plethysmographisch gemessen und gleichzeitig die Herzwirkung durch Registrierung der Kammerdruckpulse verfolgt und der Blutdruck geschrieben. Es wurden Gaben intravenös injiziert, die $^1/_{30}$—$^1/_{10}$ der

1) Ulm, Dissertation Heidelberg 1912 und Stroomann, Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1914, Bd. 2, S. 278.

2) Moog, Dissertation Heidelberg 1912 und Stroomann, a. a. O.

3) Pick und Wagner, Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1921, Bd. 12, S. 28.

4) Kasztan, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 63, S. 406.

5) Fahrenkamp, Ebenda 1911, Bd. 65, S. 367.

6) Loewi und Jonescu, Ebenda 1908, Bd. 59.

7) Joseph, Ebenda 1913, Bd. 73, S. 81.

letalen Dosis betrugen. Im allgemeinen ergab sich eine rasch einsetzende Gefäßerweiterung und eine nachfolgende Gefäßverengerung. Dabei war aber ein deutlicher Unterschied im Verhalten der Nieren- und Darmgefäße zu beobachten. Die Nierengefäße zeigten eine stärkere Neigung, mit Erweiterung zu reagieren, die Darmgefäße dagegen mit langdauernder nachfolgender Verengerung. Zwischen Strophanthin und Digipurat war zwar kein prinzipieller Unterschied, doch schien Strophanthin in beiden Gefäßgebieten mehr im Sinne der Verengerung zu wirken. Die Dosierung war so niedrig gewählt, daß die Herzwirkung zwar deutlich in Erscheinung trat, aber nur in einer bald vorübergehenden Vergrößerung der Kammerpulse ohne Schädigung des Herzens bestand; der Blutdruck blieb fast unverändert. Eine langsam einsetzende und langdauernde Verengerung der Darmgefäße war der häufigste und am stärksten ausgesprochene Erfolg der Injektion.

Da die Empfindlichkeit der peripheren Endapparate in den Gefäßwänden, die der Angriffspunkt der Wirkung sind, in hohem Grade und in den verschiedenen Gefäßgebieten nicht immer in gleichem Maße zu wechseln scheint, so ergab sich in den Versuchen von Joseph eine außerordentliche Mannigfaltigkeit in dem Ausmaß der primären Gefäßerweiterung und der nachfolgenden Verengerung. Deshalb schien es wünschenswert, die wegen der zahlreichen gleichzeitigen graphischen Registrierungen technisch nicht ganz einfachen Versuche auf das Digitoxin auszudehnen, dessen gefäßverengernde Wirkung am Frosch im Vergleich zur Herzwirkung stärker hervortritt als bei Strophanthin und Digipurat, welche Joseph anwandte. Man konnte hoffen, bei Digitoxin zu einheitlicheren Resultaten zu gelangen. Ich habe es deshalb unternommen, in Ergänzung der Josephschen Versuche die Herz- und Gefäßwirkungen geringer, von der letalen Dosis genügend weit entfernter Digitoxingaben zu vergleichen. Die Versuche waren im wesentlichen schon 1914 abgeschlossen und wurden von mir später im Laboratorium der medizinischen Klinik zu Frankfurt durch Versuche an Hunden vervollständigt. Ich verfüge über 33 technisch einwandfreie Versuche an Kaninchen, Katzen und Hunden. Doch wurde die Herzwirkung nur in einem Teil derselben durch Registrierung der Kammerpulse genauer verfolgt.

Die angewandte Methodik deckte sich im wesentlichen mit der von Joseph bei seinen Untersuchungen ausgeübten.

Narkotisiert wurde mit Urethan. Bei den Versuchen wurden die Tiere vor Abkühlung möglichst geschützt, die im Laufe des Versuchs

eintretende Temperaturverminderung war gering und blieb ohne Einfluß auf den Ausfall des Versuchs.

Die Einbeziehung des Herzens in den Versuch geschah in der von Joseph angegebenen Weise, die art. mammaria ligierte ich jedoch nur im Falle einer Verletzung, was durch Schnittführung in der medialen Linie aber zu vermeiden ist. Bei der Kreisnaht um die Herzspitze erwies sich mir eine dünne gerade Nadel als handlicher.

Zur Aufzeichnung der Kammerdruckkurven benutzten wir das Franksche Manometer, das den absoluten Wert einer Änderung in der Stärke des Herzschlages wiederzugeben vermag. Das die Schlayerschen Pistonrekorder mit dem Onkometer bzw. Plethysmographen verbindende Glasröhrensystem wurde mit einer nur wenige Zentimeter breiten Ölschicht gefüllt, um so eine leichte Kontrolle bei Nichtansprechen der Schreibhebel über Sitz der Störung zu haben.

Die Hebellänge der Rekorder war immer die gleiche, nach jedem Versuch wurde geaicht.

Zu unseren Versuchen benutzten wir eine 0,8%ige alkoholische Stammlösung von Digitoxin, die zur Injektion im Verhältnis 1 : 5 bis 1 : 10 0,9% NaCl verdünnt wurde. Die intravenös gegebene Dosis schwankte zwischen 0,05 mg als niedrigste wirksame Dosis bis 2 mg pro Kilo Tier; jede Injektion war gefolgt von 0,5 ccm physiol. NaCl, um die ganze Versuchsmenge in den Kreislauf zu bringen. Zur Prüfung der Reaktionsfähigkeit von Darm- und Nierengefäßen wurde jeder Versuch beendigt mit einer kleinen intravenösen Adrenalingabe; nur solche Versuche wurden als brauchbar angesehen, die auf Adrenalin ein Ansprechen von Darm und Niere ergaben. Außerdem wurde während des Versuchs auf das gute Aussehen des Darmes geachtet. Ein weiteres Zeichen, daß der Ausschlag wirklich von einer methodisch einwandfreien Beeinflussung des Gefäßes herrührte, war die allmähliche Rückkehr der Kurve zur Norm, deren Beendigung ich allerdings nur in einem Teil der Fälle beobachten konnte, da sie zwar in einzelnen Versuchen noch nach 1½ Stunden erreicht war, aber doch nicht in jedem Versuch der völlige Ablauf der Wirkung einer Injektion aus technischen Gründen abgewartet werden konnte.

Der Gang des Versuches war so, daß wir zunächst eine kleine Menge des Präparats gaben, die Wirkung auf Herz und Gefäße beobachteten und frühestens nach 20 Minuten eine zweite größere Dosis folgen ließen. Die Pause zwischen erster und zweiter Injektion war oft eine bedeutend längere, bis zu einer Stunde, und in mehreren Versuchen wurde bei mehrmaligen Injektionen stets die gleiche Menge des Giftes gegeben.

Die von uns verwandten Dosen schwankten zwischen den kleinsten, eben wirksamen und den toxischen.

Als die unterst wirksame Dosis beim Kaninchen fanden wir 0,05 mg Digitoxin pro Kilo. Die ersten Anzeichen einer toxischen Wirkung, bestehend in Herzirregularität, zeigten sich bei einer Dosis von 1 mg pro Kilo, als unterste letale Dosis fanden wir 1,5 mg. Die von uns in der Mehrzahl der Fälle angewandte Dosis lag bei 0,2 mg pro Kilo Kaninchen also etwa $^1/_8$ der letalen Dosis.

Eine Differenz in der Empfindlichkeit von Kaninchen und Katzen war nicht festzustellen, Hunde dagegen erwiesen sich als bedeutend empfindlicher, indem die toxische Wirkung für sie bereits bei etwa 0,6 mg Digitoxin pro Kilo eintrat.

Blutdrucksteigerung war bei der unterst wirksamen Dosis (0,05 mg) nicht vorhanden, auch nach 0,1 mg nicht in allen Fällen; im übrigen schwankte sie nur zwischen 3 mm Hg (bei 0,1 mg) und 24 mm Hg (bei 0,6 mg).

Die Wirkung auf die Pulsfrequenz war stets nur gering und zwar in der Mehrrahl der Fälle im Sinne einer Verlangsamung nach der Injektion.

Der Herzkammerdruck nahm in unseren Versuchen stets zu; die Kurven zeigten fast unmittelbar nach der Injektion eine Vergrößerung der Ausschläge zwischen 9 und 18 %, sie blieben jedoch nicht lange bestehen.

Es zeigen also die auf ihre Gefäßwirkung geprüften Digitoxindosen einen nur geringen Einfluß auf Blutdruck und Herztätigkeit, wirkten also keineswegs toxisch auf das Herz.

Einfluß kleiner intravenöser Digitoxingaben auf die Darmgefäße.

Die Wirkung der von uns verwandten Digitoxindosen ergab eindeutig für die nichttoxischen Dosen von 0,05—0,8 mg eine anfänglich länger dauernde Gefäßerweiterung mit nachfolgender Verengerung, die nicht sehr hochgradig war. Bei toxischen Gaben (3 Versuche, 1,5 mg, 1,6 mg, 2 mg) ist die anfängliche Erweiterung nur kurzdauernd und gefolgt von einer tiefgreifenden, langanhaltenden Verengerung.

Der allgemeine Verlauf der plethysmographischen Kurve war so, daß in allen einwandfreien Versuchen der Schreibhebel des Rekorders etwa $^1/_2$—1 Minute nach Injektion sich zu heben begann; die Steigerung erfolgte dabei fast immer allmählich, und ebenso trat das Sinken des Hebels d. h. das Nachlassen der Erweiterung, die Rückkehr zur Norm, ganz allmählich ein. Nach dieser ersten, meist länger dauernden Erweiterung

der Gefäße setzte dann eine Verengerung ein, d. h. der Hebel begann kontinuierlich zu sinken. Auch dieses Sinken des Hebels geschah ganz allmählich über lange Zeit hin, so daß es in keinem einzigen Versuch möglich war, die völlige Rückkehr bis zur Norm abzuwarten. Bei den toxischen, über 1,2 mg pro Kilo liegende Dosen hielt die Verengerung noch nach 2 Stunden (!) an. Daß es sich bei dieser langanhaltenden Gefäßverengerung, d. h. dem Sinken des Hebels nicht um Versuchsfehler handelt, etwa bedingt durch gleichzeitige Blutdrucksenkung und in ihrem Gefolge geringere Blutfülle und Volumenverminderung in den abhängigen Partien, ergibt sich daraus, daß der Blutdruck sich meist auf gleicher Höhe hielt bei dauerndem Sinken des Hebels. Und dann konnten wir auch in einer Reihe von Fällen den wiederbeginnenden Hebelanstieg beobachten.

In allen Versuchen überzeugten wir uns dauernd von dem guten Aussehen des resezierten Darmstückes, die Gefäße pulsierten stets deutlich, der Darm zeigte normale Röte. Nur bei den größeren Dosen änderte sich die Farbe des Darmes, er wurde blaß und blutleer, die Gefäße erschienen fadenförmig; dennoch blieb auch in diesen Fällen der Blutdruck hoch, ein Zeichen für die direkte Wirkung des Digitoxins auf die Gefäße, deren Effekt auf den Blutdruck durch Erweiterung anderer Gefäßgebiete ausgeglichen sein muß.

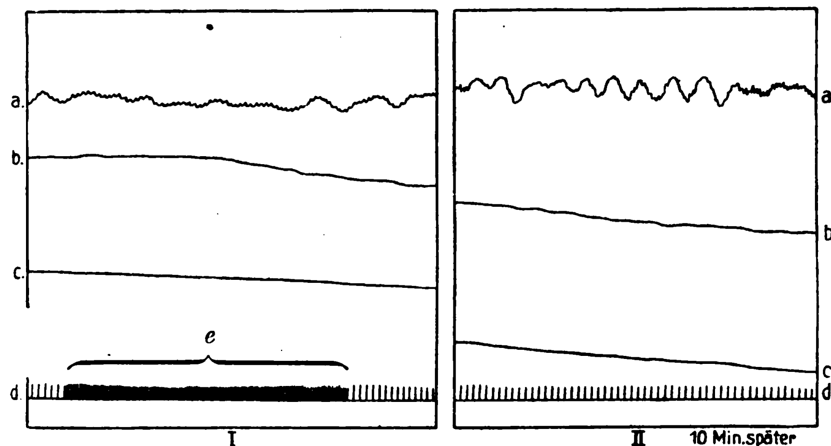
Die geschilderte Gefäßerweiterung mit nachfolgender langanhaltender Verengerung bekamen wir bei den Dosen von 0,05 mg bis zu 0,8 mg pro Kilo. Bei den Gaben über 1,2 mg dauerte die anfängliche Erweiterung nur 5—8 Minuten. Ihr Maximum war in fast allen Versuchen schon nach kurzer Zeit, meist in weniger als 5 Minuten, erreicht. Die darauf folgende Verengerung war viel anhaltender und hochgradiger, sie dauerte in einem Versuche noch nach 2 Stunden an, während der Blutdruck normal oder nur wenig gesteigert war. Die Volumverminderung schwankte in den verschiedenen Versuchen zwischen 8 mm und 45 mm Hebelausschlag, d. i. 0,3—3,4 % des Volumens der plethymographierten Darmschlinge.

Von diesem typischen Verhalten fanden sich jedoch auch häufige Abweichungen in bezug auf die Intensität und Dauer der beiden Gefäßwirkungen. In einigen Fällen trat nur Gefäßerweiterung ein; dann wurde ihr Maximum erst viel später erreicht, die Wirkung nahm allmählich zu und dauerte länger an als in den typischen Fällen, in denen sie durch Verengerung abgelöst wurde.

Einfluß kleiner intravenöser Digitoxingaben auf die Nierengefäße.

Im Wesen ist die Wirkung auf die Nierengefäße die gleiche wie bei den Darmgefäßen. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe

einer Kurve als Beispiel für die typische Wirkung einer Digitoxindosis, die an der oberen Grenze der von uns meist verwendeten liegt. Wir erhielten eine primäre Erweiterung mit nachfolgender Gefäßverengerung. Doch ist die erweiternde Wirkung auf die Niere ausgesprochener als an den Darmgefäßen, der Effekt ist viel intensiver. Die Volumvermehrung als Zeichen für den Grad der Gefäßerweiterung geht bei der Niere bis zu 9%; auch die der Erweiterung folgende Gefäßverengerung ist hochgradiger, sie ging in unsern Fällen bis zu 24,5%.



Kurve 1 und 2. Periphere Gefäßwirkung (unabhängig vom Blutdruck). Wirkung von Digitoxin (1/2 letale Dosis). a = Blutdruck. b = Nierenvolumen. c = Darmvolumen. d = Zeit in Sekunden. e = intravenöse Digitoxingabe.

Das Maximum der zunächst einsetzenden Erweiterung wurde gegenüber dem der Verengerung im allgemeinen in kürzerer Zeit erreicht, trat jedoch im Vergleich zu den Darmgefäßwirkungen deutlich langsamer und allmählicher ein, so daß das Maximum durchschnittlich später erreicht war als an den Darmgefäßen.

Das Maximum der nachfolgenden Verengerung trat an den Nierengefäßen wie am Darm im Durchschnitt langsamer und allmählicher ein, in der Mehrzahl der Versuche wurde es nach 30 und 40 Minuten erreicht.

Die von Joseph bei seinen Versuchen gefundene Abschwächung der Wirkung bei wiederholter Injektion, besonders für die Nierengefäße, fanden wir nicht. Auch bei der Nierengefäßwirkung ist jedoch wieder zu betonen, daß sich Abweichungen von dem typischen Verhalten in bezug auf Intensität und Dauer der beiden Phasen der Wirkung finden.

Die Beziehungen der Herz- und Gefäßwirkungen bei gleichzeitiger Registrierung.

Vergleichen wir die Gefäß- und Herzwirkungen der von uns geprüften Digitoxingaben, so fanden wir zunächst bei unseren Versuchen stets eine Mitbeteiligung des Herzens, bei der aber auch immer eine Wirkung auf die Gefäße zu konstatieren war. Die Herzwirkung bestand in einer Verstärkung der Ventrikelkontraktion, die sich am Hebel und auf der Kurve in Vergrößerung der Ausschläge zeigte. Diese Herzwirkung ist eine direkte, aktive, nicht eine sekundäre, passive, durch Verkleinerung gewisser Gefäßgebiete, denn stets setzte die Wirkung gleich nach der Injektion ein zu einer Zeit, wo von Gefäßverengerung noch keine Rede war.

Auch der Vergleich der Dauer der beiden Wirkungen beweist, daß die Verstärkung der Ventrikelkontraktionen eine direkte Wirkung und nicht die Folge der Gefäßverengerung allein sein kann. Wäre dies der Fall, d. h. würde das Herz nur stärker arbeiten, weil die Verengerung großer Gefäßgebiete ihm einen größeren Teil der Blutmenge zuführt, so müßte sich eine zeitliche Übereinstimmung beider Wirkungen finden. Doch war in allen unseren Versuchen die Verstärkung der Ventrikelkontraktionen längst wieder geschwunden, als die Verengerung an den Gefäßen noch andauerte, in einigen Fällen sogar schon vor Erreichung des Maximums der Verengerung. Herz- und Gefäßwirkungen stehen also in keinem Zusammenhang, sie sind als völlig selbständig nebeneinanderhergehend zu betrachten.

Tabelle.

Wirkung von Digitoxin auf die Ventrikelkontraktion des Herzens.

Nummer des Versuchs	Dosis pro kg Tier mg	Wirkung auf den Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Minute	Höhe der Ventrikelkontraktion in cm		Steigerung der Ventrikelkontraktion in %
				vor der Injektion	nach der Injektion	
50	0,4	+ 8	— 19 (1 Min. post) — 21 (3 » »)	0,5	0,6	18
48	0,5	+ 1,5	— 12 (1 » ») — 19 (3 » »)	1,0	1,15	9
49	0,5	+ 1	+ 6 (2 » ») + 4 (5 » »)	0,65	0,75	etwa 20
47	1,0	+ 10	+ 29 (1 » ») + 17 (8 » »)	0,60	0,70	16
49	1,0	± 0	— 5 (1 » ») — 6 (5 » »)	0,61	0,70	14

Deutung der gefundenen Nieren- und Darmgefäßveränderung.

Wenn wir nun zu der Deutung der im vorhergehenden geschilderten plethysmographischen Veränderung an Darm- und Nierengefäßen übergehen, so ist zunächst bei dem überaus wechselnden Bild der Erweiterung und Verengerung der Gefäße die Frage zu erörtern, ob es sich auch bei der Erweiterung wirklich um direkte Wirkung handelt, oder ob bei dieser nur eine passive Dilatation bzw. reflektorische Einflüsse infolge Gefäßverengerung in anderen Gebieten eine Rolle spielen. Daß die Wirkung eine direkte ist, zeigt der Verlauf der Blutdruckkurve, deren meist geringe und vorübergehende Steigerung durchaus nicht immer zusammenfällt mit der Gefäßdilatation. Namentlich bei den längerdauernden Erweiterungen war die vorübergehende Blutdruckerhöhung schon längst wieder geschwunden, noch ehe das Maximum der Erweiterung erreicht war. Wo ist nun der Angriffspunkt dieser direkten Wirkung, liegt er peripher im Gefäß selbst oder zentral? Wie für die verengernde ja schon bewiesen, so ist er wohl auch für die erweiternde Wirkung in peripheren Einflüssen zu suchen, wie sich ans den Versuchen von Löwi und Jonescu (a. a. O.) ergibt, die auch nach Durchtrennung sämtlicher Nierennerven, also nach Unterbindung jedes zentralen nervösen Einflusses noch Gefäßerweiterung in der Niere erhielten. Im gleichen Sinne fielen die Versuche von Kasztan (a. a. O.) und Fahrenkamp (a. a. O.) aus, die bei Durchblutungsversuchen am überlebenden Organ mit Digitalissubstanzen deutlich Gefäßerweiterung feststellen konnten. Eine sekundäre Natur der Erweiterung ist auch deshalb ausgeschlossen, weil die Erweiterung z. B. der Nierengefäße keineswegs zeitlich mit der Verengerung der Darmgefäße zusammenfiel.

Wir haben es also mit zwei gegensätzlichen Wirkungen an den Gefäßen zu tun, die je nach Gabengröße und Zustand der Gefäße bald in dem einen, bald in dem anderen Sinne in Erscheinung treten. Als Angriffspunkt sind wohl die nervösen erweiternden und verengernden Endapparate in den Gefäßwänden zu betrachten.

Wie Joseph in seinen Versuchen, namentlich für die Wirkung des Strophanthin auf die Nierengefäße, starke individuelle Schwankungen fand, so können wir noch weniger beim Digitoxin von einer, bei derselben Gabe stets gleichsinnigen Wirkung reden.

Wenn wir in den verschiedenen Versuchen bei derselben Dosis das eine Mal nur Erweiterung, das andere Mal Erweiterung mit folgender Verengerung bekamen, oder das eine Mal nur Erweiterung, das andere Mal nur Verengerung, oder auch alle drei Möglichkeiten bei derselben Dosis fanden, so ergibt sich daraus, daß die Wirk-

samkeit des Mittels starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, und daß die Gefäßnervenendapparate dem Digitoxin gegenüber sehr labil und anspruchsfähig sind. Bei dieser großen Anspruchsfähigkeit können sehr geringfügige Einflüsse, sei es nun, daß sie in der Art der Injektion, ob schnell oder langsam, liegen, sei es, daß sie in den Gefäßen oder Nerven selbst begründet sind, genügen, die Reaktion in dem einen oder anderen Sinne zu beeinflussen. Vielleicht kann man auch für das Digitoxin, ebenso wie Joseph für Digipuratum und Strophanthin annehmen, daß die gefäßerweiternden Endapparate im allgemeinen leichter und rascher ansprechen als die verengernden, daß diese aber, wenn sie ansprechen, die stärkeren sind; dann ist es verständlich, daß je nach der Empfindlichkeit der Vasomotoren das eine Mal nur Erweiterung eintritt, das andere Mal auf Erweiterung lange dauernde Verengerung oder auch nur Verengerung.

Jedenfalls erscheint es nach den Versuchen wahrscheinlich, daß das Digitoxin zunächst an den Gefäßen beide Nervenendapparate reizt, von denen dann je nachdem bald die eine, bald die andere Wirkung die Oberhand gewinnt.

Die Intensität der Reaktion hing bei unseren Versuchen in keiner Weise von der Größe der gegebenen Dosen ab, es zeigte sich keine Steigerung des Effektes etwa mit steigender Dosis.

Die Gefäßerweiterung erfolgte fast immer unmittelbar nach der Injektion oder wenigstens in den ersten Minuten darnach, und wenn die Gefäßverengerer überhaupt ansprachen, so überwanden sie sehr bald schon die Erweiterung, so daß diese fast stets eine relativ nur kurzdauernde war; die nachfolgende Verengerung war dann von sehr langer Dauer. In den Fällen jedoch, in denen eine verengernde Wirkung sich nicht bemerkbar machte, sondern nur eine Erweiterung in einem der Gefäßgebiete eintrat, zeigte diese einen viel langsameren Verlauf, das Maximum trat viel später ein, die Rückkehr zur Norm dauerte viel länger, so daß sich hieraus für die von Verengerung gefolgten Fälle mit Wahrscheinlichkeit ergibt, daß letztere die Erweiterung überkompensiert, die infolgedessen nicht die Dauer erreichen kann, die sie bei alleiniger Wirkung erzielen würde.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß an Nieren- und Darmgefäßen, bei den größeren noch therapeutischen und bei den toxischen Dosen der verengernde Einfluß der Injektion überwiegt, die Verengerung ist bedeutend größer als die Erweiterung.

Bei den kleinen und mittleren, von uns meist verwandten Gaben treten Erweiterung und Verengerung in Erscheinung, jedoch hat

man deutlich den Eindruck, daß die Nierengefäße im allgemeinen bei dieser Dosis mehr Neigung zur Erweiterung haben als die Darmgefäße, die durchschnittlich mit länger dauernder Verengerung reagierten. Allerdings fanden sich auch an der Niere langdauernde, nachhaltige Gefäßverengerungen, andererseits an den Darmgefäßen eine in Zeit und Grad den Nierengefäßen gleichkommende Erweiterung, jedoch sahen wir relativ häufiger eine alleinige Erweiterung im Nierengebiet eintreten als an den Darmgefäßen.

Allgemein gilt jedenfalls auch für die kleinen und mittleren Digitoxindosen, daß die Verengerung die prävalierende Wirkung am Gefäßsystem ist, an Niere sowohl als an Darm, und daß es sich darin von dem von Joseph untersuchten Digipuratum unterscheidet, das nach kleinsten Gaben an den Nierengefäßen stets Erweiterungen gab, nach mittleren Dosen anfängliche Erweiterung mit folgender mäßiger Verengerung. Eine verengernde Wirkung hatte es jedoch auch und zwar stark ausgesprochen am Darm, wo ihm eine geringe, vorübergehende Erweiterung meist vorausging.

Überblicken wir die Gesamtheit der Versuche, so hat sich die eingangs geäußerte Hoffnung, die von Joseph geschilderten Gefäßwirkungen könnten sich beim Digitoxin einheitlicher gestalten, nicht erfüllt. Vielmehr fanden wir auch die Wirkung des Digitoxins starken individuellen Schwankungen unterworfen, wenn sie auch in ihrem allgemeinen Typus eine gewisse Gleichmäßigkeit erkennen ließ. Daß in der Tat die Verschiedenheiten der Anspruchsfähigkeit der erweiternden und verengernden Nervenapparate in der Gefäßwand als Ursache des abweichenden Ausfalls einzelner Versuche und der überhaupt von Fall zu Fall recht verschiedenen Reaktion der Gefäßgebiete anzusehen ist, dafür spricht auch der Ausfall der Adrenalinreaktion, die wir am Ende jedes Versuches anstellten, um damit eine Kontrolle über das Ansprechen der verschiedenen Gefäßgebiete zu haben. Wir fanden dabei, ähnlich wie Joseph in seinen Versuchen, öfter eine von der Norm abweichende Reaktion der Gefäße. Bei Adrenalingaben von 1 ccm einer Lösung 1 : 100000 trat stets eine Gefäßverengerung, d. h. in unserem Falle ein Sinken des Hebels ein, bei kleineren Dosen jedoch, 0,2 ccm derselben Lösung, zeigte sich in einzelnen Fällen als paradoxe Wirkung eine Gefäßerweiterung, also Steigen des Hebels. Diese Erweiterung war nicht etwa passiv, denn sie trat ein, als der Blutdruck sein Maximum bereits überschritten hatte und dauerte noch an nach Rückkehr des Blutdrucks zur Norm. Diese konträre Wirkung ist wohl zurückzuführen auf eine verschiedene Empfindlichkeit peripherer Gefäßgebiete, wie

denn auch Ogawa[1]) in Durchleitungsversuchen zeigen konnte, daß Adrenalin besonders in kleinsten Gaben gefäßerweiternd wirken kann. Daß die Empfindlichkeit der Gefäße je nach ihrem Zustand eine sehr verschiedene ist, zeigen auch die Untersuchungen von Schlayer und Hedinger[2]) an durch Chrom und Uran geschädigten Nierengefäßen.

Zusammenfassung.

Die unterst wirksame Dose des intravenös gegebenen Digitoxin Merck lag bei etwa $^1/_{24}$ der letalen Dose, die von uns zumeist verwandten Dosen schwankten zwischen $^1/_{24}$ bis etwa $^1/_3$ letaler Dosis. In allen diesen Fällen bekamen wir Reaktion sowohl der Nieren- als Darmgefäße, und wo das Herz miteinbezogen war, reagierte auch dies stets, ohne jedoch irgendwelche toxischen Erscheinungen, wie Irregularität usw. zu zeigen. Es wirken also die weit unter der toxischen Dosis liegenden Gaben stets außer auf Herz auch auf die Gefäße. Die Herzwirkung überdauert die Gefäßwirkung nicht, im Gegenteil war die Herzwirkung meist schon lange vor dem Nachlassen der Gefäßwirkungen abgeklungen.

Die Digitoxinwirkung auf die Gefäße ist eine zweifache, eine erweiternde und eine verengernde; die anfängliche erweiternde ist im allgemeinen die flüchtigere, die verengernde die länger anhaltende Wirkung.

An den Darm- und Nierengefäßen ist im allgemeinen der verengernde Einfluß am deutlichsten ausgesprochen; doch ist die Erweiterung an den Nierengefäßen im Vergleich zu der am Darm von bedeutend längerer Dauer.

Die toxischen, über 1,2 mg liegenden Dosen, wirken in beiden Gefäßgebieten mehr im Sinne der Verengerung.

Die außerordentlich verschiedene Reaktionsweise der Gefäße auf die gleichen Gaben erklären wir mit der wechselnden Empfindlichkeit des peripheren Gefäßnervenapparates, wofür auch die häufig konträre Wirkung kleiner Adrenalingaben spricht.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67.
2) D. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 90 und 91.

XXVII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.
(Vorstand: Prof. Dr. Paltauf.)

Die Beeinflussung des Choledochus-Sphinkter durch Magnesiumsulfat[1]).

Von
Felix Reach.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 17. VIII. 1923.)

Der Schließmuskel des Ductus choledochus wurde bis vor kurzem in der physiologischen und klinischen Literatur fast wenig beachtet[2]). In neuerer Zeit ist darin bis zu einem gewissen Grade ein Wandel eingetreten, und dieses Organ, das die Beachtung der Untersucher in hohem Maße verdienen würde, lenkt jetzt die Aufmerksamkeit etwas mehr als früher auf sich, wobei es freilich viel öfter zur Erklärung verschiedener Erscheinungen herangezogen, als zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht wird. Die Anwendung der Duodenalsonde und die dadurch ermöglichte Untersuchung des menschlichen Duodenalinhaltes hat die Fragen nach den Modalitäten des Eintrittes der Galle in den Darm der Klinik bedeutend näher gebracht. Durch zwei Mittel hat man gesucht, den Sphinkter unter Verwendung der Duodenalsonde zu beeinflussen und dadurch therapeutische, insbesondere aber diagnostische Resultate zu erzielen, nämlich durch das von Stepp zu diesem Zwecke angegebene Pepton und durch Magnesiumsulfat.

In Fortführung meiner früher bereits berichteten Untersuchungen (1) habe ich unter anderem auch diese Substanzen in den Kreis meiner Experimente gezogen, möchte aber vorläufig nur über die Wirkung

1) Mit Unterstützung der Akademie der Wissenschaften in Wien (Legat Wedl).

2) Vgl. jedoch beispielsweise Naunyn, Referat über Cholelithiasis auf dem internationalen Kongreß Paris 1900, Therapie der Gegenwart 1900.

des Magnesiumsulfates berichten, während ich mir vorbehalte, auf andere Versuche nach ihrer Weiterführung zurückzukommen. Die Frage der Magnesiumwirkung scheint derzeit besonders aktuell geworden zu sein, da diese Methode ziemlich umfangreiche Anwendung, besonders in Amerika, gefunden hat, wobei sie allerdings nicht ohne Widerspruch geblieben ist.

Meltzer (2) hatte beobachtet, daß $MgSO_4$ auf die Schleimhaut des Darmes appliziert, eine lokale Erschlaffung der Darmmuskulatur bewirkt. Von der Vorstellung ausgehend, daß der Choledochus-Sphinkter ebenso beeinflußt werde, schlug er vor, zum Zwecke der Öffnung der Choledochusmündung und der Entleerung der Gallenblase 25 ccm einer 25 %igen Lösung (beim erwachsenen Menschen) mittels der Duodenalsonde einzubringen. Lyon (3) hat diesen Vorschlag ausgeführt. Er beobachtete, daß bis 6 Minuten nach Einbringung der Lösung der Duodenalinhalt gallig gefärbt wurde, was Lyon der Erschlaffung des Schließmuskels zuschreibt. Er beobachtete auch weiterhin regelmäßig auftretende Änderungen der Farbe und glaubte dadurch die Ductusgalle, die Blasengalle und die Lebergalle voneinander unterscheiden zu können und ihre Untersuchung in diesem Sinne für diagnostische Schlüsse verwerten zu dürfen. Mehrere Autoren folgten dem Beispiele von Lyon. Chester M. Jones, einer der Anhänger des »Lyon test«, hat die Untersuchungen auch an solchen Patienten ausgeführt, denen die Gallenblase operativ entfernt worden war und konstatierte einen Unterschied in dem Verhalten der Farbstoffausscheidung bei den beiden Gruppen von Versuchspersonen. Die gegebenen Diagramme besitzen in dieser Hinsicht jedoch keine sehr große Beweiskraft, denn es zeigt sich, daß die Ausscheidung von Farbstoff auch bei den blasenlosen Patienten unter der Einwirkung des Magnesiumsulfates deutlich anstieg, wenn auch dieser Anstieg und der nachfolgende Abfall der Farbstoffkurve bei diesen Patienten langsamer war, als bei den als normal bezeichneten. Daß zwischen diesen beiden Gruppen ein Unterschied ist, erscheint nicht sehr überraschend, da die operativen Fälle jedenfalls ganz bedeutend mehr pathologisch waren. Auch Einhorn (5), der gegen die Schlußfolgerungen von Lyon und seinen Anhängern mehrfache Einwände erhebt, hat seine diesbezüglichen Untersuchungen auf Menschen ohne Gallenblase ausgedehnt. Er findet aber, daß die Wirkung des Magnesiumsulfat bei den blasenlosen Patienten ganz ähnlich ist, wie bei den Menschen mit Gallenblasen und sieht die Wirkung des Magnesiumsulfats als cholagoge an. Auster und Crohn (6) sowie Crohn, Reiß und Radin (7) haben die Papilla Vateri bei narkotisierten Hunden mit Magnesiumsulfatlösung bespült. Auch bei dieser Versuchs-

anordnung zeigte sich die in das Duodenum eintretende Gallenmenge erhöht, aber ohne, daß die Gallenblase sich entleerte. War in sie Methylenblau eingebracht worden, so trat dieser Farbstoff im Duodenalinhalt nicht auf, so daß auch hier der vermehrte Austritt von Galle in den Darm auf vermehrte Gallenproduktion zurückgeführt werden muß. Besonders beachtenswert erscheinen in diesem Zusammenhange die Versuche von Mc Worther (8), der bei Hunden den Druck maß, unter dem der Sphinkter nachgab. Ich möchte seine diesbezügliche Mitteilung in wortgetreuer Übersetzung wiedergeben: »Bei Äthernarkose fand ich, daß 25%iges Magnesiumsulfat auf das Duodenum appliziert, den Widerstand des Sphinkters um ungefähr 50 bis 1000 mm Wasser herabsetzt. Es rief eine vorübergehende Wirkung hervor, aber niemals eine vollständige Erschlaffung des Sphinkters. In einem Versuche mit einem Widerstande von 280 mm Wasser sank die Wassersäule auf 180—230 mm. In einem andern mit einem Widerstand von 200 mm setzte ihn die Anwendung des 25%igen Magnesiumsulfates auf ungefähr 100—150 mm Wasser herab. Anwendung einer 3%igen Peptonlösung hatte keinen Erfolg. Adrenalin erhöhte die Spannung des Spinkters in leichtem Ausmaße.« Soweit Mc Worther.

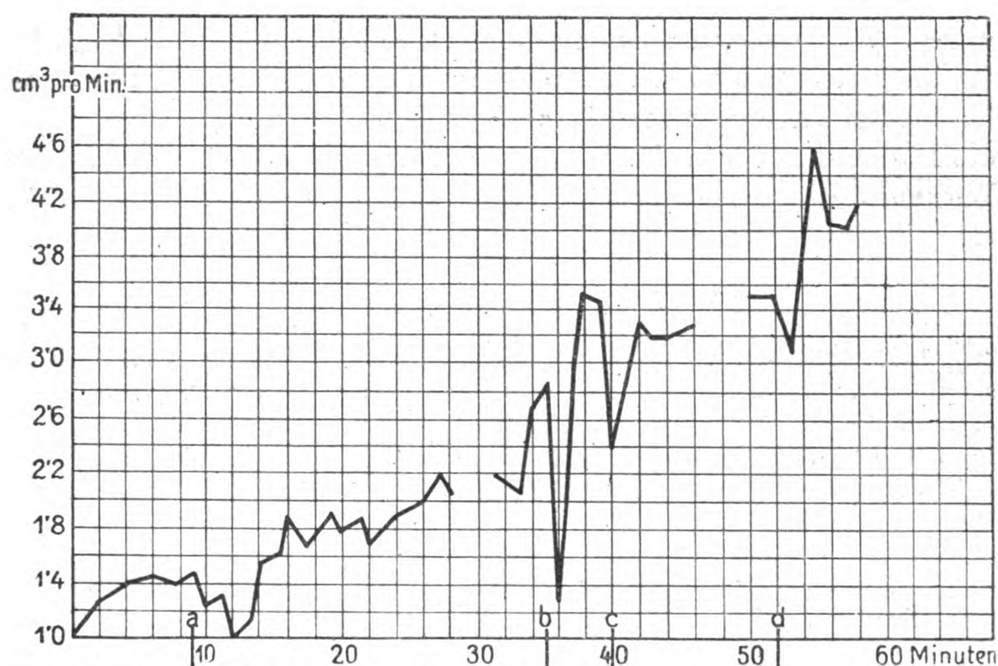
Durch alle diese Beobachtungen erscheint mir die von Meltzer vermutete lokale Wirkung der Magnesiumsulfatlösung weder vollständig bewiesen noch widerlegt. Die eigenen Versuche wurden nach der bereits in früheren Publikationen mitgeteilten Methode an mit Urethan narkotisierten Meerschweinchen ausgeführt. Es wurde also gemessen, mit welcher Geschwindigkeit physiologische Kochsalzlösung bei gleichbleibendem Drucke aus einer Burette durch eine in den Ductus cysticus eingeführte Kanüle ausfloß. Es erwies sich in den späteren Versuchen als zweckmäßig, den Magen knapp oberhalb des Pylorus abzubinden, um das Rückströmen der Flüssigkeit aus dem Duodenum in den Magen gänzlich auszuschließen. Das war um so nötiger, als die früheren Versuche ja die Abhängigkeit des Sphinktertonus von dem Füllungszustand des Magens deutlich gezeigt hatten. Um die lokale Wirkung bei Einbringung von Flüssigkeit zu untersuchen, war (wenigstens in den späteren Versuchen) nachfolgende Anordnung getroffen. In das Duodenum wurde mehrere Zentimeter unterhalb des Pylorus ein y-Rohr eingebunden, von dessen freien Schenkeln der eine in Verbindung mit einem Schlauch und einem zweiten Glasrohr zum Abfluß der Flüssigkeit aus dem Darm diente. Durch den anderen wurde ein dünnes, halbsteifes Rohr (Ureterenkatheter) bis in die Pylorusgegend vorgeschoben. Durch dieses Rohr wurde dann im Versuche mittels einer Spritze die Flüssigkeit eingebracht, die also

direkt auf die Gegend der Choledochusmündung gelangte. Bei den ersten Versuchen dieser Art wurde beim Einbringen von Flüssigkeit der Abfluß abgesperrt. Es zeigte sich aber, daß die dadurch hervorgerufene Füllung des Duodenums den Eintritt von Flüssigkeit aus den Gallenwegen in den Darm für längere oder kürzere Zeit hemmte. So wurde in einigen Versuchen auch eine den Sphinkter schließende Wirkung des Magnesiumsulfats vorgetäuscht. In späteren Versuchen wurde so vorgegangen, daß der Abflußschlauch offen blieb und die Flüssigkeit nur langsam eingespritzt wurde. Ich möchte hinsichtlich der Methode noch besonders hervorheben, daß zwischen dem Abschluß aller Manipulationen am Tiere selbst und der Applikation der Lösung stets mindestens eine halbe Stunde verfloß, während welcher Zeit das Tier ganz ruhig dalag, und die Kochsalzlösung ihren Weg durch den Choledochus in das Duodenum und von da nach außen nehmen konnte. Erst wenn die Beobachtung während mindestees einer Viertelstunde einen ziemlich regelmäßigen Durchfluß zeigte, wurde zur Applikation des Mittels geschritten. Das ist nicht ohne Bedeutung für die Sache, denn meine zahlreichen Versuche an diesem Sphinkter haben mir gezeigt, daß er überhaupt mitunter ziemlich unregelmäßig seinen Kontraktionszustand ändert und daß er gegen alle größeren Einwirkungen auf den Darm, wie Anfassen mit Pinzetten und ähnlichem recht empfindlich ist.

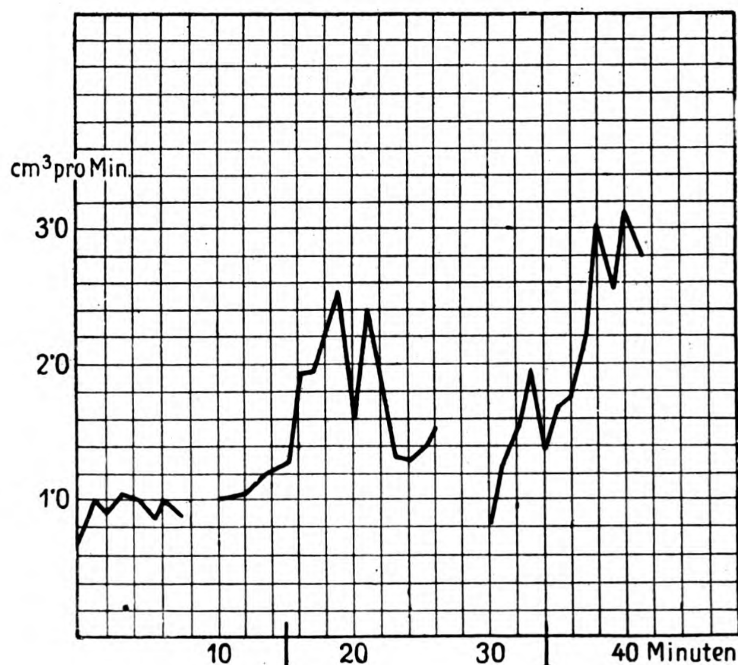
Bei dieser Versuchsanordnung zeigte sich nun in der Tat, daß hochkonzentrierte Lösungen von Magnesiumsulfat eine lokale Wirkung auf den Sphinkter des Ductus choledochus im Sinne einer Öffnung ausüben. Ich glaube, mich darauf beschränken zu dürfen, zwei derartige Versuche in Form von Diagrammen als Beispiele wiederzugeben. Die Zeit ist als Abszisse eingetragen und die Durchflußgeschwindigkeit (Minutenkubikzentimeter) als Ordinate. Die Unterbrechung der Kurve bedeutet eine Unterbrechung in der Durchströmung zum Zwecke frischer Füllung der Burette. In dem Versuche, den Kurve 1 darstellt, war bei der ersten Injektion das Abflußrohr geschlossen, weshalb sich die unmittelbare Wirkung der Darmfüllung besonders geltend macht. Bei der zweiten Injektion wurde unter den gleichen Umständen physiologische Kochsalzlösung in den Darm injiziert.

Wiederholt beobachtete ich nach der Applikation, daß der Durchtritt der Flüssigkeit besonders unregelmäßig und stoßweise erfolgte. In den Diagrammen kommt diese Unregelmäßigkeit nur wenig oder gar nicht zum Ausdruck, weil da nur das Resultat der Burettenablesungen wiedergegeben ist und diese Ablesungen in der Regel nur

alle 1—2 Minuten erfolgten. Der Sphinkter machte also in diesen Fällen, obzwar er unter der Wirkung des Mittels stand, kurzdauernde Kontraktionen; die Erschlaffung war also keine vollständige, wie



Kurve 1. *a* 1 ccm $MgSO_4$ 30%; *b* 5 ccm NaCl 0,85%; *c* und *d* 5 ccm $MgSO_4$ 30%.



Kurve 2. 2%ige $MgSO_4$-Lösung.

Meltzer angenommen hatte. Die Wirkung hielt einige Zeit (10—15 Minuten oder länger) an, wobei man in Erwägung ziehen muß, daß das Mittel stets rasch abgespült wurde, da die Flüssigkeitsmengen, die ihren Weg durch das Duodenum nahmen, für die kleinen Tiere große waren. Die Dosen, die nötig waren, um mit Sicherheit eine deutliche Wirkung hervorzurufen, sind recht große (etwa 1 ccm der 25%igen Lösung bei Tieren von rund ½ kg Gewicht). Von einer anderen Stelle des Darmes aus oder subkutan gegeben hat das Magnesiumsulfat diese Wirkung nicht. Vielmehr ist seine Wirkung dann eine unregelmäßige, eher aber eine den Spinkter schließende.

Literatur.

1. Reach, Zentralblatt für Physiologie 1913, Bd. 26. Wiener klin. Wochenschrift 1914, Bd. 17. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 85. Ebenda 1921, Bd. 91. — 2. Meltzer, American Journal of Medical Sciences 1917, Bd. 153, Anmerkung S. 477. — 3. Lyon, The New-York Medical Journal 1920. — 4. Jones, Archives of Internal Medicine 1922, Bd. 29. — 5. Einhorn, The New-York Medical Journal 1921. — 6. Auster u. Crohn, Proceed. of the soc. of experim. biol. and medicine. — 7. Crohn, Reiß u. Radin, The Journal of the Med. Assoc. 1921, Bd. 76. — 8. Mc Worther, Surgery. Gynecology and Obstetrics 1921, Bd. 32.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.


3 5558 002 416 143